

I. Neuere Untersuchungen über die
Acetylierung der hydrierten
D- und L-Neopterine

II. Totalsynthese der drei unnatürlichen
Stereoisomeren des Vitamins K₁
(Phyllochinon)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
SYMEON ANTOULAS
von Zürich (ZH)

Begutachtet von den Herren
Prof. Dr. M. Viscontini (Zürich)
Prof. Dr. H.-J. Hansen (Basel)
Prof. Dr. A.S. Dreiding (Zürich)

Zürich 1987
Zentralstelle der Studentenschaft



I. Neuere Untersuchungen über die
Acetylierung der hydrierten
D- und L-Neopterine

II. Totalsynthese der drei unnatürlichen
Stereoisomeren des Vitamins K₁
(Phyllochinon)

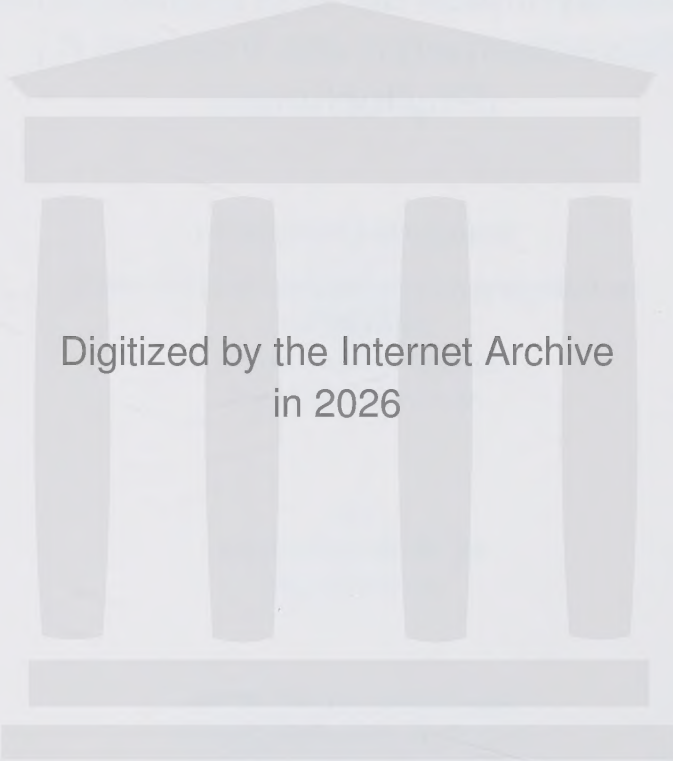
Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
SYMEON ANTOULAS
von Zürich (ZH)

Begutachtet von den Herren
Prof. Dr. M. Viscontini (Zürich)
Prof. Dr. H.-J. Hansen (Basel)
Prof. Dr. A.S. Dreiding (Zürich)

Zürich 1987
Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Meinen Eltern gewidmet

Herrn Prof. Dr. M. Viscontini und
Herrn Prof. Dr. H.-J. Hansen

danke ich herzlich für ihr grosses Interesse
an der vorliegenden Arbeit, für ihre vielen
Anregungen und ihre unermüdliche Unterstützung.

Ebenso herzlich danke ich
Herrn Prof. Dr. A.S. Dreiding

für seine wertvolle Unterstützung bei der
Fertigstellung des ersten Teiles der vor-
liegenden Arbeit nach der Emeritierung
von Herrn Prof. Dr. M. Viscontini.

Die vorliegende Dissertation besteht aus zwei Teilen:

Der Beitrag zur Pterinchemie (Teil I) entstand am Organisch-Chemischen Institut der Universität Zürich, unter der Leitung von Prof. Dr. M. Viscontini.

Danach wurden die Arbeiten betreffs Synthese der unnatürlichen Stereoisomeren des Vitamins K₁ (Teil II) unter der Leitung von Prof. Dr. H.-J. Hansen an den Laboratorien der Zentralen Forschungseinheiten (ZFE) der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel ausgeführt.

I. NEUERE UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE ACETYLIERUNG DER HYDRIERTEN D- UND L-NEOPTERINE	
1. Einleitung	
1.1. Die Anfänge der Pterinchemie	2
1.2. L-Folsäure	4
1.3. L-Biopterin und D-Neopterin	6
2. Acetylierte Tetrahydroneopterin-Derivate	
2.1. Problemstellung	7
2.2. Frühere Arbeiten auf diesem Gebiet	8
2.3. Eigene Arbeiten	10
2.4. Kristallographischer Teil	16
3. Experimenteller Teil	19
4. Zusammenfassung	29
5. Literaturverzeichnis	31

11. TOTALSYNTHESE DER DREI UNNATUERLICHEN STEREISOOMEREN DES VITAMINS K₁ (PHYLLOCHINON)

1. Einleitung	
1.1. Entdeckung und Strukturaufklärung von natürlichem Vitamin K ₁ (Phyllochinon)	36
1.2. Vorkommen, biologische Bedeutung und Anwendungsbereiche	37
1.3. Erste Partialsynthesen	39
1.4. Totalsynthesen von Phytol und natürlichem Vitamin K ₁	43
2. Problemstellung	
2.1. Die vier Stereoisomeren des Vitamins K ₁	48
2.2. Methoden zur Erzeugung chiraler methyltragender C-Atome	50
3. Eigene Arbeiten	
Totalsynthese der drei unnatürlichen Stereoisomeren	
3.1. Syntheseplan	56
3.2. Synthese der C ₁₅ **-Seitenketten	57
3.3. Kopplung der C ₁₅ **-Seitenketten mit dem Prenylnaphthalinderivat <u>42</u>	61
3.4. Chiroptische Eigenschaften	66
3.5. Diastereomere und enantiomere Reinheiten	69
4. Experimenteller Teil	73
5. Zusammenfassung	91
6. Literaturverzeichnis	92

I.

NEUERE UNTERSUCHUNGEN UEBER DIE ACETYLIERUNG
DER HYDRIERTEN D- UND L-NEOPTERINE

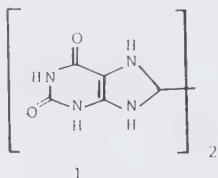


1. Einleitung

1.1. Die Anfänge der Pterinchemie

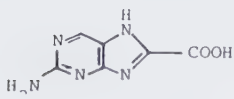
Hopkins (England) isolierte als erster Pigmente aus Schmetterlingsflügeln und versuchte deren Struktur aufzuklären. Eine erste Publikation über ein 'gelbes Pigment' erschien 1889 [1]. Sechs Jahre später beschrieb derselbe Autor ein 'weisses Pigment', das er aus einer anderen Schmetterlingsart isolierte [2]. Erst 1924 wurde dieses Gebiet von Schöpf und Wieland wieder aufgegriffen. Sie wiederholten die Versuche von Hopkins und erhielten die schon von ihm isolierten Pigmente in reiner Form. Es wurde der Begriff 'Pterin' geprägt, als sie für diese Pigmente die Namen Xanthopterin und Leucopterin vorschlugen [3], [4].

Die Strukturaufklärung erwies sich als besonders mühsam, weil diese Naturprodukte schlecht kristallisieren (kein scharfer Schmelzpunkt) schlechte Elementaranalysen ergeben, in den meisten gängigen Lösungsmitteln unlöslich sind und sich unter normalen Bedingungen oft leicht zersetzen. Deswegen auch wurden die Molekulargewichte der Pterine lange Zeit falsch eingeschätzt. So nahm man beispielsweise 1925 für Xanthopterin die Summenformel $(C_5H_5N_4O_2)_2$ an (die richtige ist $C_6H_5N_5O_2$), was dem Bipurinylderivat 1 entspricht. Zudem war die auf Abbauxperimente gestützte Analogie zu den Purinen irreführend [5], [8].

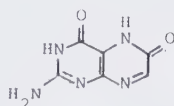


In den Jahren danach wurde in neuen Strukturvorschlägen Xanthopterin als Dimer oder Trimer von Guanidin dargestellt [6], [7], [9].

1940 bewiesen Purrmann und Wieland durch Abbau- und Derivatisierungsversuche, dass ein Xanthopterinmolekül fünf Stickstoffatome enthalten muss, und schlugen die Strukturen 2 und 3 vor.

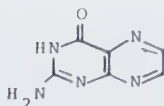


2

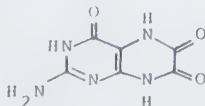


3

Die Entscheidung zugunsten der richtigen Struktur 3 konnte dann leicht gefällt werden, da Xanthopterin beim Erwärmen kein Kohlendioxyd freisetzt [10], [11], wie für 2 zu erwarten wäre. Schliesslich wurde die Struktur auch durch Synthese bestätigt [12]. Heute wird der Trivialname 'Pterin' für 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydropteridin (4) verwendet. Danach wurde Leucopterin die Struktur 5 zugeordnet [11].

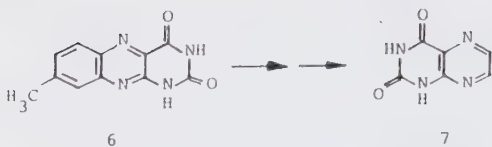


4

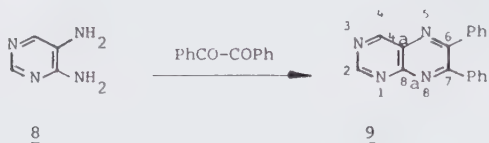


5

Die Synthese von Pteridin-Derivaten gelang schon früher. So erhielt Kühling 1894 [13], [14] Lumazin (7) aus Tolualloxazin (6) durch Oxydation des Benzolringes zur Dicarbonsäure und anschliessende Decarboxylierung.



1906 synthetisierte Isay 6,7-Diphenylpteridin (9) durch Kondensation von 4,5-Diaminopyrimidin (8) mit Benzil [15].



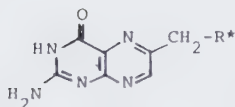
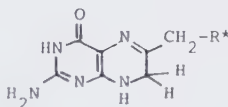
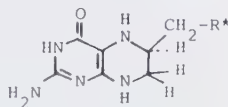
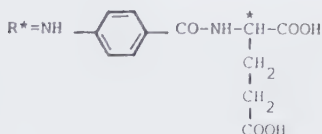
Kondensationen zu verschiedenen substituierten Pteridinen wurden auch von Sachs, Meyerheim, Traube, Kuhn und Cook berichtet [16], [17], [18], ohne dass die Aehnlichkeit der Syntheseprodukte mit den aus Schmetterlingen isolierten Pigmenten erkannt wurde.

1.2. L-Folsäure

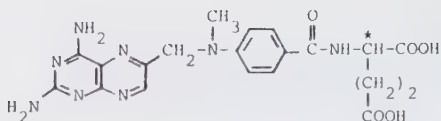
Die Strukturaufklärung der Schmetterlingspigmente spornte weitere Forschungsgruppen an. Dabei erwiesen sich die Papierchromatographie und die traditionelle UV-Lampe (365 nm) als besonders nützliche Hilfsmittel, da die meisten Pterine fluoreszieren. In den Jahren 1940-1950 wurden (vorwiegend in den Vereinigten Staaten, in Frankreich, der Schweiz und Japan) zahlreiche Arthropoden, Amphibien und Fische nach Pterinen untersucht.

Man fand, dass manche Pterine als wichtige Cofaktoren fungieren, Wachstumswirkung besitzen, oder einfach Stoffwechsel-Abbauprodukte sind.

1940 wurde L-Folsäure aus Spinatblättern isoliert [19]. Sie besitzt antianämische Eigenschaften und fördert das Wachstum von gewissen Mikroorganismen, wie *Escherichia coli*. 1946 wurde ihre Struktur 10a durch Abbauprodukte und Synthese ermittelt [20]. In der Natur kommt sie als Dihydro- (10b) und (6S)-Tetrahydro-Derivat (10c) vor.

10a10b10c

Entzug oder Blockierung der Folsäure durch Antagonisten führt zum Tod, da der betreffende Organismus nicht mehr imstande ist, die Purin- bzw. Pyrimidinbasen zu synthetisieren [20]. Diese Beobachtung, in Verbindung mit der Erkenntnis, dass p-Amino-benzoesäure ein Teil der Folsäure ist, konnte zur Erklärung der bakteriostatischen Wirkung der Sulfonamide herangezogen werden [21]. 1958 wurde Methotrexat (11), ein Folsäure-Antagonist, entwickelt, welcher für die Behandlung von Carcinomen Verwendung findet [22], [23].

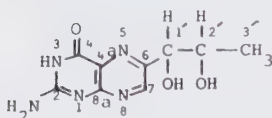


11

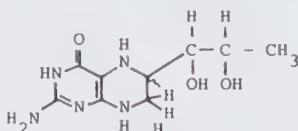
Methotrexat (11) hemmt die Dihydrofolsäure-Reduktase [24].

1.3. L-Biopterin und D-Neopterin

1955 isolierten Patterson [25a], Forrest und Mitchel [25b] und Viscontini [25c] unabhängig voneinander das L-Biopterin (L-12).¹⁾



L-12



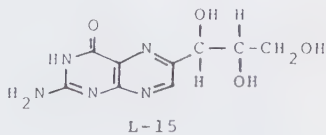
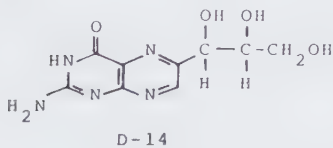
(6R)-L-13

Kaufman fand, dass das natürliche (6R)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin ((6R)-L-13) der Cofaktor für eine Reihe von Enzymen ist, die mit Hilfe von molekularem Sauerstoff die Uebertragung einer Hydroxylgruppe auf L-Phenylalanin, L-Tyrosin und L-Tryptophan katalysieren [26].

1) In der vorliegenden Arbeit sind die Formelnummern optisch aktiver Verbindungen der L- bzw. D-Reihe mit den Buchstaben L- resp. D- versehen. In den Projektionsformeln ragen die Substituenten der Seitenkette (H, OH, OAc) nach vorne. Für die Zuordnung zur L-Reihe ist die Anordnung an C(2') wie in L-12 massgebend. Die Konfiguration an C(6) der Tetrahydro-derivate wird nach der R,S-Nomenklatur spezifiziert und das Symbol an den Anfang des Namens gesetzt. Stereochemisch in Stellung 6 nicht einheitliche Verbindungen - immer mit unbekannter Zusammensetzung dieser Isomeren - werden durch die Bezeichnung (6RS) charakterisiert.

Störungen im Phenylalaninstoffwechsel führen zu Geisteskrankheiten und schliesslich zum Tod, da der Weg zu den Katecholaminen blockiert wird. Das macht (6R)-5,6,7,8-Tetrahydro-L-biopterin ((6R)-L-13) im Hinblick auf seine klinische Anwendung besonders wertvoll.

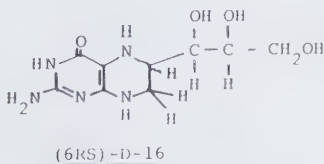
D-Neopterin (D-14) und L-Monapterin (L-15), zwei dem L-Biopterin strukturell ähnliche Pterine, wurden von Rembold und Buschmann [27], resp. Viscontini [28] isoliert und charakterisiert.



2. Acetylierte Tetrahydroneopterin-Derivate

2.1. Problemstellung

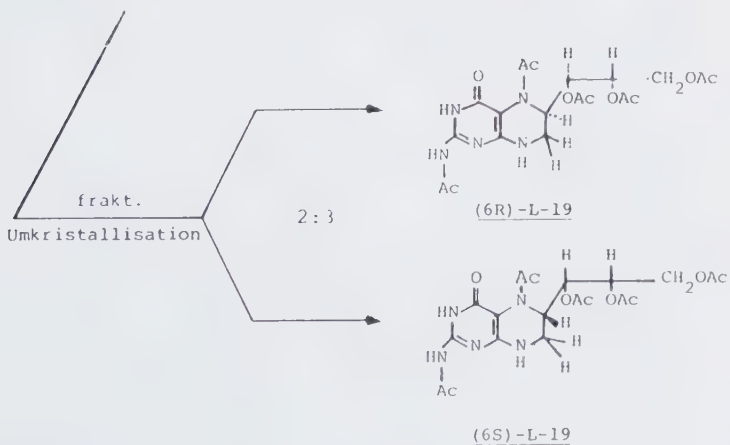
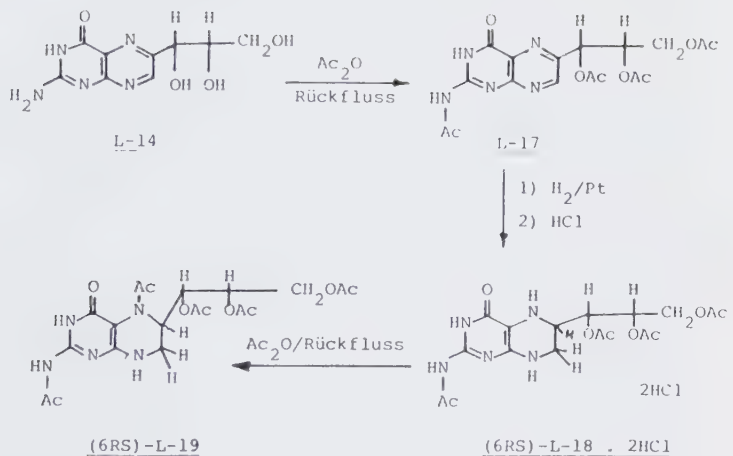
Die Bedeutung der hydrierten D-Neopterine in biogenetischen Prozessen hat uns veranlasst, die Konfiguration an C(6) der beiden 6-Epimeren des 5,6,7,8-Tetrahydro-D-neopterins ((6RS)-D-16) zu bestimmen.



Eine Möglichkeit dazu sahen wir in einer Röntgenstrukturanalyse eines der 6-Epimeren von (6RS)-N(2),5-Diacetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin ((6RS)-D-19). Die Trennung des Diastereomerengemisches (6RS)-D-19 sollte in Analogie zu der in der Literatur schon beschriebenen Trennung des dazu enantiomeren (6RS)-L-19 [29] durchführbar sein (Schema 1).

2.2. Frühere Arbeiten auf diesem Gebiet

Viscontini und Furrer stellten das Tetraacetylderivat L-17 durch Acetylierung von L-Neopterin (L-14) her [29]. Katalytische Hydrierung von L-17 in Trifluoressigsäure ergab (6RS)-N(2)-Acetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-L-neopterin, das als Dihydrochlorid ((6RS)-L-18·2HCl) isoliert wurde. Erneute Acetylierung von (6RS)-L-18·2HCl ergab als 6-Epimerengemisch (6RS)-N(2),5-Diacetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-L-neopterin ((6RS)-L-19) im Verhältnis von ca. 2:3 (Schema 1). Das Gemisch (6RS)-L-19 wurde durch fraktionierte Umkristallisation aus Methanol in die Epimeren (6R)- und (6S)-L-19 aufgetrennt. Die beiden Epimeren A und B wurden durch ¹H-NMR Spektroskopie (charakteristische Absorptionen im Bereich der Acetylgruppen in ppm: A: 2.53 (s, N-Acetylgruppe an C(2)); 2.17, 1.97, 1.85, 1.84 (4s, N(5)-Acetylgruppe und O-Acetylgruppen an C(1'), (2'), (3')) und B: 2.52 (s, N-Acetylgruppe an C(2)); 2.16, 2.03, 2.00, 1.96 (4s, N(5)-Acetylgruppe und O-Acetylgruppen an C(1'), (2'), (3')) und optische Drehung (A: $[\alpha]_D^{20} = +34.2^\circ$, c=1; Pyridin und B: $[\alpha]_D^{20} = -3.8^\circ$, c=1.06; Pyridin) charakterisiert. Es war Furrer aber nicht möglich zu entscheiden ob A das (6R)-L-19 und B das (6S)-L-19 Epimere ist, oder umgekehrt.



Schema 1

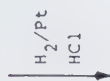
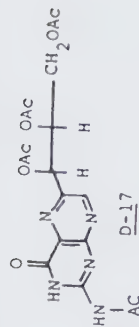
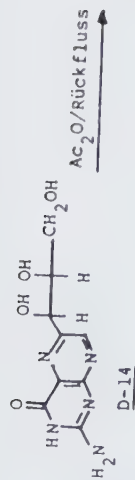
2.3. Eigene Arbeiten

Die in diesem und in den darauffolgenden Unterkapiteln (2.3.1. - 2.3.2.) beschriebenen Experimente wurden ausgehend von zunächst D-Neopterin (D-14) ausgeführt und später wegen neuer Beobachtungen mit L-Neopterin (L-14) wiederholt. Acetylierung von D-Neopterin (D-14) nach [29] mit Essigsäureanhydrid ergab das Tetraacetylderivat D-17, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde. Reines D-17 wurde nach [29] katalytisch hydriert und das rohe Produkt als Hydrochlorid ausgefällt. Dem analogen Zwischenprodukt aus der L-Reihe wurde von Furrer [29] die Struktur (6RS)-L-18.2HCl zugeordnet. Wir konnten dieses rohe Zwischenprodukt nicht weiter reinigen und auch mittels $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie nicht charakterisieren. Offenbar ist es uns nicht gelungen die Furrer'schen Hydrierungsbedingungen nachzuvollziehen. Für die weiteren Acetylierungen sowohl in der D- als auch in der L-Reihe setzten wir das Rohprodukt ein. Wir nennen dieses Zwischenprodukt in den beiden Reihen D-X bzw. L-X, da wir über deren Zusammensetzung keine Information haben.

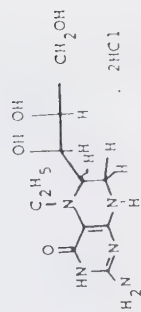
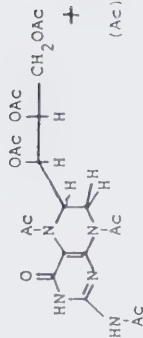
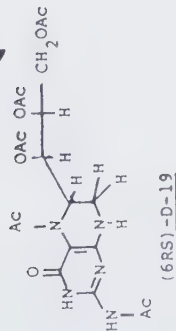
2.3.1. Acetylierung des rohen Zwischenproduktes X unter milden Bedingungen-----

Unter milden Acetylierungsbedingungen des durch katalytische Hydrierung von L-17 erhaltenen Zwischenproduktes L-X wurde ein Gemisch erhalten, aus welchem zuerst durch Chromatographie und dann durch Umkristallisation (6R)-N(2),5-Diacetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-L-neopterin ((6R)-L-19) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.0^\circ$) isoliert wurde (20 %). Die Konfiguration an C(6) dieser schon in [29] beschriebenen kristallinen Substanz (6R)-L-19 wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt (s. 2.4.).

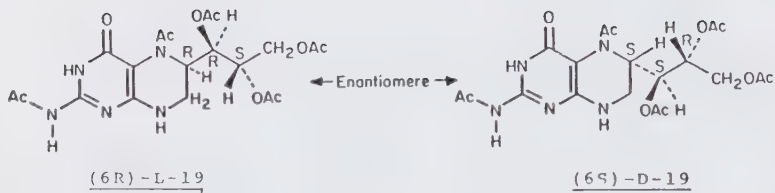
Dem aus D-X, unter diesen milden Acetylierungsbedingungen, erhaltenen kristallinen Produkt wurde die Struktur (6S)-D-19 zugeordnet (Tabelle 1). Es weist eine zu (6R)-L-19 betragsmässig fast gleiche aber entgegengesetzte optische Drehung auf.



rohes Zwischenprodukt D-X

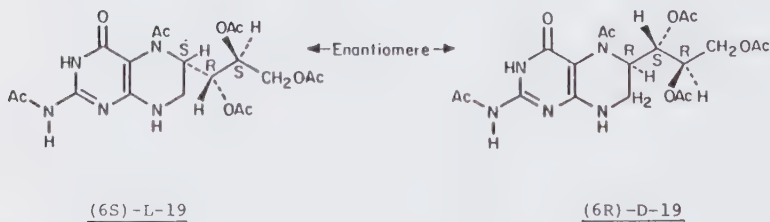
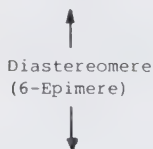


Schema 2



(6R)-Pentaacetyl-5,6,7,8-tetrahydro-L-neopterin $[\alpha]_D^{20} = +54.0^\circ$, kristallin (Röntgenstrukturanalyse s. Kap. 2.4)

(6S)-Pentaacetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin $[\alpha]_D^{20} = -52.0^\circ$, kristallin



(6S)-Pentaacetyl-5,6,7,8-tetrahydro-L-neopterin

(6R)-Pentaacetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin

Tabelle 1

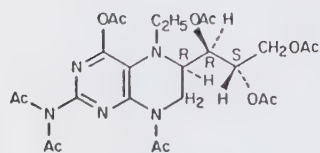
2.3.2. Acetylierung des rohen Zwischenproduktes X unter drastischen Bedingungen-----

Das aus D-17, durch katalytische Hydrierung erhaltene rohe Zwischenprodukt D-X wurde auch unter drastischen Acetylierungsbedingungen weiter acetyliert. Nach Entfernung des Lösungsmittels und Reinigung mittels Aktivkohle in siedendem Aethanol wurde ein aus zwei Hauptkomponenten (im Dünnschichtchromatogramm (DC) zwei dicht aufeinanderfolgende, nicht fluoreszierende Flecken) bestehendes Produktgemisch erhalten. Chromatographische Auftrennung lieferte zwei Fraktionen. Aus der ersten Fraktion erhielten wir nach wiederholter Umkristallisation aus Essigsäureäthylester bei 4°C (6R)-5-Aethyl-2(N),2(N),8-triacetyl-1',2',3',4-tetra-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin ((6R)-D-21) (27 %) als farblose Kristalle, $[\alpha]_D^{20} = +24.8^\circ$, Tabelle 2. Die Konfiguration an C(6) von (6R)-D-21 wurde durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt (s. 2.4.).

Die zweite Fraktion wurde erneut chromatographiert und das Diastereomerengemisch (6RS)-N(2),5,8-Triacetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin ((6RS)-D-20) erhalten (11 %). Seine Struktur liess sich ¹H-NMR- und massenspektroskopisch bestimmen.

Analoge Experimente mit dem aus L-17 durch katalytische Hydrierung erhaltenen Zwischenprodukt L-X führten zur Isolierung von (6S)-L-21, welches, obwohl kristallin, nicht rein erhalten wurde ($[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ statt -24.8°) (Tabelle 2) ²⁾.

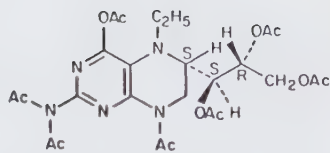
2) Gemäss einer Privatmitteilung von Dr. A. Kaiser, F.Hoffmann-La Roche & Co. AG, wurde im Fall von L-Biopterin (L-12) gezeigt, dass bei der analog zu Schema 2 ausgeführten Reaktionssequenz eine N(5)-Aethylierung während der katalytischen Hydrierung eintritt.



(6S)-L-21

(6R)-(5)-Aethyl-heptaacetyl-
5,6,7,8-tetrahydro-L-neopterin

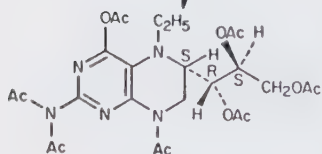
← Enantiomere →



(6S)-D-21

(6S)-(5)-Aethyl-heptaacetyl-
5,6,7,8-tetrahydro-D-
neopterin

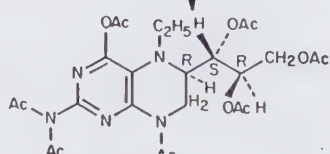
Diastereomere
(6-Epimere)



(6S)-L-21

(6S)-(5)-Aethyl-heptaacetyl-
5,6,7,8-tetrahydro-L-neopterin,
 $[\alpha]_D^{20} = -15.0^\circ$, kristallin

Diastereomere
(6-Epimere)



(6R)-D-21

(6R)-(5)-Aethyl-heptaacetyl-
5,6,7,8-tetrahydro-D-
neopterin, $[\alpha]_D^{20} = +24.8^\circ$,
kristallin (Röntgenstruk-
turanalyse s. Kap. 2.4.)

Tabelle 2

2.3.3. Hydrolyse der acetylierten Produkte

Die salzsauren Hydrolysen von (6R)-L-19 und von (6R)-D-21 bei 20° C lieferten die (6R)-Diastereomeren von 5,6,7,8-Tetrahydro-L-neopterin.2HCl ((6R)-L-16.2HCl) bzw. (6R)-5-Aethyl-5,6,7,8-Tetrahydro-D-neopterin.2HCl ((6R)-D-22.2HCl). Das Vorhandensein einer Äthylgruppe in (6R)-D-22.2HCl wurde mittels ¹H-NMR Spektroskopie gezeigt (vgl. Fig. 7).

Im Gegensatz zu allen Tetrahydropterininen zeigte das an N(5) äthylierte (6R)-D-22.2HCl grössere Oxydations-Unempfindlichkeit und relativ gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln.

2.4. Kristallographischer Teil

(Ausgeführt und beschrieben von Dr. R. Prewo und Dr. J.H. Bieri)

Durch langsames Eindunsten einer Lösung des in 2.3.2. beschriebenen, kristallinen Diastereomeren (6R)-D-21 in Essigester bei 4°C und durch Diffusion von Cyclohexan in eine Lösung des in 2.3.1. beschriebenen, kristallinen Diastereomeren (6R)-L-19 in Essigester bei 22°C wurden farblose Kristalle der beiden Produkte erhalten.

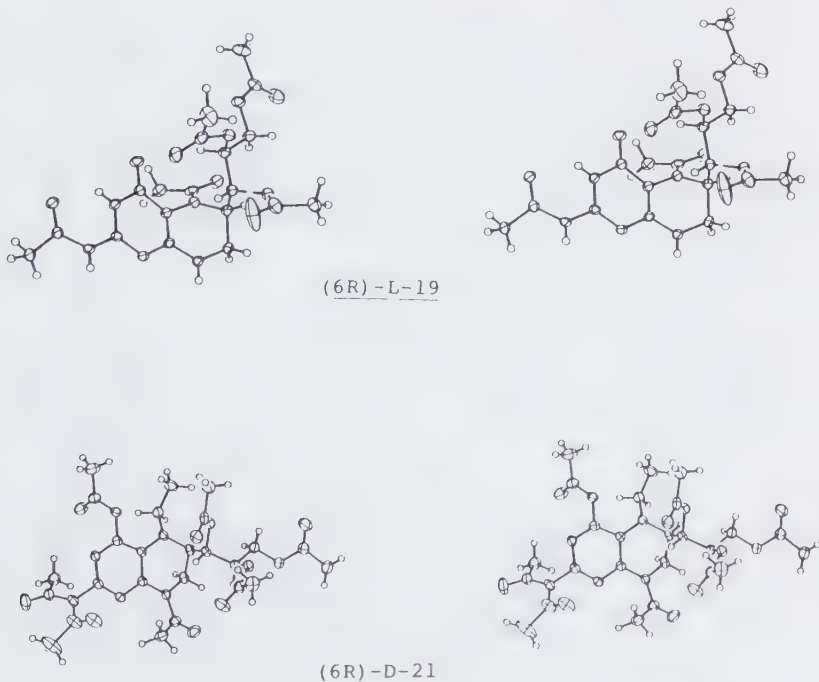
Zur Bestimmung der Gitterkonstanten, der Raumgruppe und zur Intensitätssammlung wurden geeignete Kristalle ausgewählt und in einer Glaskapillare auf einen Nicolet-R3-Vierkreisdiffraktometer mit Tieftemperaturzusatz LT-1 montiert. Kristalldaten und andere allgemeine Angaben sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Die Intensitäten wurden den üblichen Korrekturen (ohne Absorptionskorrektur) unterzogen und die Struktur mit direkten Methoden gelöst. Jene Reflexe, deren Intensität $I < 0.5 \sigma(I)$ war, wurden auf $I = 0.25 \sigma(I)$ gesetzt. Hierzu, und zur Verfeinerung, wurden die Programmsysteme SHELXTL [30] und MULTAN/XTL [31] verwendet.

Im Fall von (6R)-L-19 enthält die asymmetrische Einheit der Elementarzelle neben einem Molekül Pentaacetyltetrahydroneopterin 2 Moleküle Wasser.

Die H-Atome wurden isotrop, die C-, N- und O-Atome anisotrop verfeinert. Die letzte Kleinste-Quadrate-Rechnung wurde unter Einschluss aller Reflexe mit geblockter Matrix (ca. 100 Parameter pro Block) bis zur vollständigen Konvergenz geführt. Da die Röntgenstrukturanalyse keine Unterscheidung zwischen

den beiden Enantiomeren erlaubt, wurde im Fall von L-19 und D-21 jenes ausgewählt, dessen Atome C(1') und C(2') gleich konfiguriert sind wie C(1') und C(2') in L- bzw. D-Neopterin.

Aus den stereoskopischen Darstellungen in Fig. 1 wird deutlich, dass das Atom C(6) von L-19 wie im D-21 (R)-konfiguriert ist, und dass die beiden Substanzen den räumlichen Strukturen (6R)-L-19 bzw. (6R)-D-21 entsprechen [32].



Figur 1

Stereoskopische Darstellung von (6R)-D-19 (ohne Kristallwasser) und (6R)-L-21. Die H-Atome wurden mit willkürlichem Radius gezeichnet.

Daten zur Röntgenstrukturanalyse

	(6R)-D-21	(6R)-L-19
Kristallfarbe	farblos	farblos
Kristallgrösse	0.6x0.25x0.15 mm	0.5x0.3x0.15 mm
Kristalltemperatur	-140° C	-140° C
Raumgruppe	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$
Summelformel der asymmetrischen Einheit	$C_{25}H_{33}N_5O_{11}$	$C_{19}H_{25}N_5O_9 \cdot 2H_2O$
Gitterkonstanten: ³⁾ a	11.808 (2)	7.576 (1)
b	13.263 (1)	15.200 (2)
c	18.414 (3)	20.223 (2)
Röntgenstrahlung (Graphitmonochromator)	MoK α	MoK α
2 θ (max)	60°	65°
Zahl der symmetrie-unabhängigen Reflexe	4657	4712
Zahl der Variablen	502	424
Registriermodus	" ω -scan"	" ω -scan"
Zahl der in der Verfeinerung verwendeten Reflexe	4657	4712
R	0.080	0.080
R _w	0.050	0.065

$$R_w = \left[\frac{\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2}{\sum_w F_o^2} \right]^{1/2}$$

Tab. 3

3) In Å; Standardabweichungen in Klammern. Zur Berechnung wurden bei (6R)-D-21 120 und bei (6R)-L-19 56 automatisch zentrierte Reflexe einer Hemisphäre mit $34 < 2\theta < 42^\circ$ (6R)-D-21 bzw. $38 < 2\theta < 43^\circ$ (6R)-L-19 verwendet.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeines

Die ^1H -NMR Spektren wurden mit einem Varian EM 390 bzw. Bruker HX-270 in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ oder CDCl_3 (Standard-Tetramethylsilan) aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben. Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett.

Alle NMR-Proben wurden unter Stickstoff in einem Handschuhkasten (Inertgas: N_2) vorbereitet. Die Massenspektren wurden auf einem Varian MAT-711-Gerät (Direkteinlass, 70 eV) registriert; Angabe der Pike in m/z (rel. %). Die spezifischen optischen Drehungen wurden an einem LEP-A2-Zeiss- bzw. an einem Perkin-Elmer 241-Gerät gemessen; c = Konzentration in %.

Da die meisten Pterine unter Zersetzung verkohlen, musste auf die Elementaranalyse verzichtet werden. Ferner wies keines der in dieser Arbeit beschriebenen Pterin-Derivate einen scharfen Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt auf.

3.2. N(2)-Acetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-L-neopterin (L-17)

Zur Reinigung wurde L-17, hergestellt nach [29], aus 1 g (3.1 mmol) L-14, auf eine Kieselgelsäule (3 x 20 cm) aufgetragen und mit Chloroform/Methanol (9 : 1) eluiert. Die L-17 enthaltenden Fraktionen (dünnschichtchromatographisch nachgewiesen) wurden eingeeengt und der Rückstand erneut an Kieselgel chromatographiert. (Elutionsmittel Essigester).

Nach Trocknung (10^{-3} Torr) verblieben 980 mg (75 %) farblose Kristalle.

$[\alpha]_D^{20} = -78.0^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH); $-75.6^\circ \pm 0.5^\circ$ nach [29].
Das ^1H -NMR Spektrum stimmt mit dem in [29] beschriebenen überein.

3.3. N(2)-Acetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-D-neopterin (D-17)

Die für L-17 in [29] beschriebene Methode wurde auf D-17 angewendet. Die Reinigung erfolgte nach dem in 3.2. beschriebenen Verfahren.

$[\alpha]_D^{20} = +80.0^\circ$ ($c = 0.25$, CH_3OH).
 ^1H -NMR identisch mit dem entsprechenden Spektrum von L-17.

3.4. Katalytische Hydrierung von D-17 und L-17

a) D-Reihe

Eine Lösung von 1.5 g (3.55 mmol) D-17, hergestellt nach 3.3 und mit der dort angegebenen Reinheit, in 50 ml CF_3COOH wurde wie in [29] beschrieben, hydriert und das Produkt mit 3N HCl aus Aether/MeOH 9:1 ausgefällt. Dieses rohe Hydrochlorid D-X wurde nicht weiter gereinigt und nicht charakterisiert.

b) L-Reihe

Das unter 3.4. a) beschriebene Verfahren wurde hier ausgehend von 1.5 g (3.55 mmol) L-17, hergestellt nach 3.2. und mit der dort angegebenen Reinheit, zur Herstellung des rohen Hydrochlorids L-X angewendet.

3.5. Nachacetylierung des rohen Zwischenproduktes X
unter milden Bedingungen

(6S)-N(2),5-Diacetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,
7,8,-tetrahydro-D-neopterin ((6S)-D-19)

(6R)-N(2),5-Diacetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,
7,8-tetrahydro-L-neopterin ((6R)-L-19)

a) D-Reihe

Eine Suspension von 1 g des in 3.4. a) beschriebenen rohen Zwischenproduktes D-X in 80 ml Ac₂O wurde unter N₂ solange auf 40°C erwärmt bis eine klare, leicht gelbliche Lösung entstand. Das Reaktionsgemisch wurde am Vakuum eingedampft und das zurückgebliebene Oel zur möglichst vollständigen Entfernung des Essigsäureanhydrids in Methanol und Aether aufgenommen und eingeeengt. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis das Produkt in fester Form anfiel. Zur Reinigung wurde dieses Produkt auf eine Kieselgelsäule (2 X 15 cm) aufgetragen und mit Essigester eluiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels verblieben 700 mg eines weissen amorphen Rohproduktes (nicht charakterisiert), welches aus Essigester/Cyclohexan umkristallisiert wurde. Dabei fielen 200 mg (22% bezogen auf D-17) kristallines (6S)-D-19, an (für Konfiguration an C(6), s. 2.4.). Die ¹H-NMR und massenspektroskopischen Daten sind mit jenen von (6R)-L-19⁴⁾ [29] identisch.
[α]_D²⁰ = -52° (c = 0.25, CH₃OH).

4) Die Konfiguration an C(6) dieses Materials war in [29] noch nicht abgeleitet worden. Die Zuordnung stammt aus der vorliegenden Arbeit.

b) L-Reihe

Das unter 3.5. a) für die Herstellung von (6S)-D-19 beschriebene Verfahren wurde auf 1 g des rohen Zwischenproduktes L-X angewendet. Die Kristallisation lieferte 180 mg (20 % bezogen auf L-17) kristallines (6R)-L-19. Die $^1\text{H-NMR}$ und massenspektroskopischen Daten stimmen mit [29] überein.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +54^{\circ}$ ($c = 0.25$, CH_3OH).

Die Substanz wurde für eine Röntgenstrukturanalyse verwendet (s. 2.4.).

3.6. Nachacetylierung des rohen Zwischenproduktes X unter drastischen Bedingungen

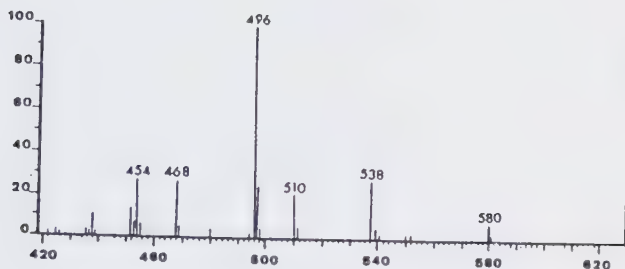
(6R)-5-Aethyl-N(2),N(2),8-triacetyl-4,1',2',3'-tetra-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin
((6R)-D-21)

(6S)-5-Aethyl-N(2),N(2),8-triacetyl-4,1',2',3'-tetra-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-L-neopterin
((6S)-L-21)

(6RS)-N(2),5,8-Triacetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin ((6RS)-D-20)

a) D-Reihe

Eine Suspension von 1 g D-X in 80 ml Ac_2O und 1 ml Pyridin wurde 90 Min. unter N_2 unter Rückfluss erhitzt und weitere 90 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Vakuum eingedampft und das zurückgebliebene Oel in 20 ml siedendem Aethanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und während 15 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung der Aktivkohle durch Filtration und Einengen der klaren, fast farblosen Lösung wurde erneut ein (gelbliches) Oel erhalten. Laut DC (Chloroform/Methanol 4:1) enthielt dieses Oel mehrere Verbindungen. Das MS-CI (Fig. 2) zeigt Pike mit m/e 580, 538, 510, 496, 468 und 454.



Figur 2

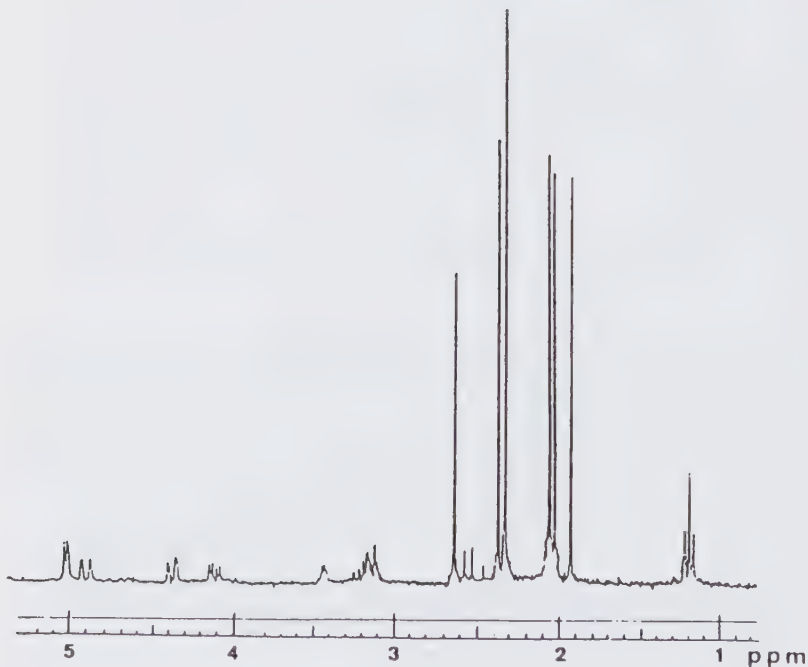
MS-Cl des Rohproduktes der drastischen Acetylierung von D-X.

Aufnahmen des Oels in Aethanol und Aether und Wiedereindampfen lieferte ein amorphes Pulver, dessen DC dem des Oels entsprach.

Durch Chromatographie an Kieselgel (2.5 X 30 cm, Essigester) wurden in einer ersten Fraktion 710 mg eines Rohgemisches A erhalten, das gleich anschliessend behandelt wird. In einer zweiten Fraktion fiel eine nicht gewogene Menge eines Rohgemisches B an, welche am Ende dieses Experimentes weiter besprochen wird.

Fraktionierte Umkristallisation von 1 g des Rohgemisches A aus Essigester lieferte Kristalle von (6R)-D-21. Nach längerem Stehenlassen in Essigester bei 4°C bildeten sich farblose Kristalle, Ausbeute 150 - 320 mg (12 - 27% bezogen auf D-17).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (Fig. 3): 5.05 - 4.87 (m, H-C(1') und H-C(2')); 4.38 und 4.12 (d x d, J = 12.5 und 2.5, d x d, J = 12.5 und 6, $\text{H}_2\text{-C}(3')$); 3.48 - 3.40 (m, H-C(6)); 3.22 - 3.07 (m, $\text{H}_2\text{-C}(7)$); 2.55 (q, $\text{H}_2\text{-C-N}(5)$); 2.63, 2.37, 2.32, 2.07, 2.04, 1.93 (6s, $7\text{H}_3\text{-C-CO}$); 1.18 (t, $\text{H}_3\text{C-CH}_2$).



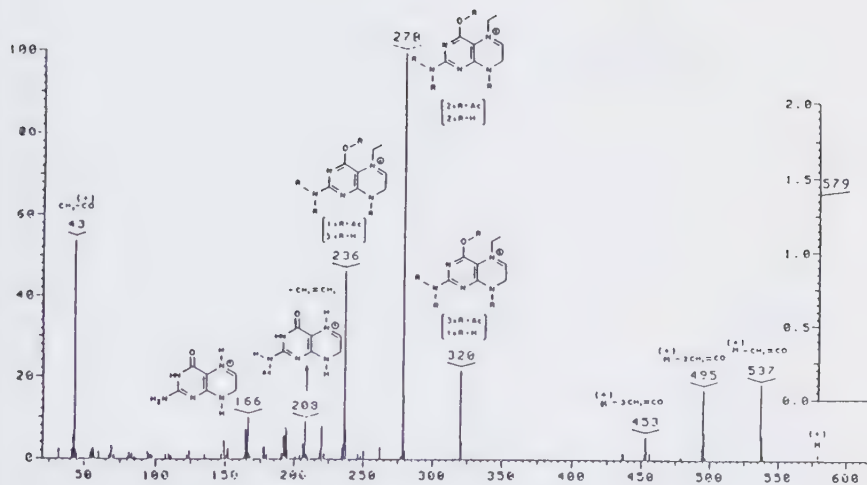
Figur 3

^1H -NMR Spektrum (270 MHz) von (6R)-5-Aethyl-N(2),N(2),
8-triacetyl-4,1'2',3'-tetra-O-acetyl-5,6,7,8-tetra-
hydro-D-neopterin ((6R)-D-21) in CDCl_3

MS, (Fig. 4): 579 (M^+ , 2), 537 (21), 495 (28), 453
(11), 320 (24), 278 (100), 236 (62), 208 (16), 166
(13), 43 (80).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.8^\circ$ ($c = 0.51$, CH_3OH).

Diese Substanz wurde für die Röntgenstrukturanalyse
(s. 2.4.) verwendet.



Figur 4

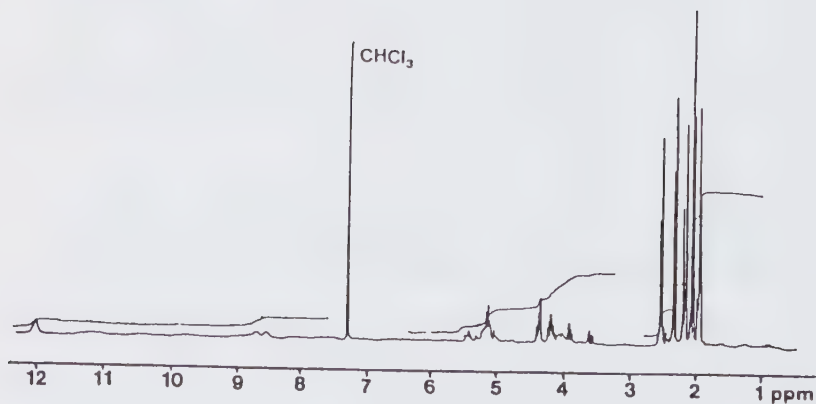
MS von (6R)-5-Aethyl-N(2),N(2),8-triacetyl-4,1',2',3'-tetra-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin ((6R)-D-21)

Chromatographie des Rohgemisches B zunächst an Kieselgel (3 X 25 cm, Chloroform/Methanol 9.5 : 0.5) und dann an präparativen Kieselgelplatten (gleiches Laufmittel) ergaben 160 mg (11% bezogen auf D-17) (6RS)-D-20.

¹H-NMR (CDCl₃) (Fig. 5): 12.0 (br s, HN); 8.62 (br d, HN); 5.50 - 5.0 (m, H-C(1'), H-C(2'), H-C(6)); 4.43 - 3.65 (m, H₂-C(3'), H₂-C(7)); 2.55, 2.53 (doppeltes s), 2.35, 2.33 (doppeltes s), 2.22, 2.15 (doppeltes s), 2.06 (2 x doppeltes s), 1.95, 1.94 (doppeltes s), (6 CH₃-CO im Verhältnis 2:3).

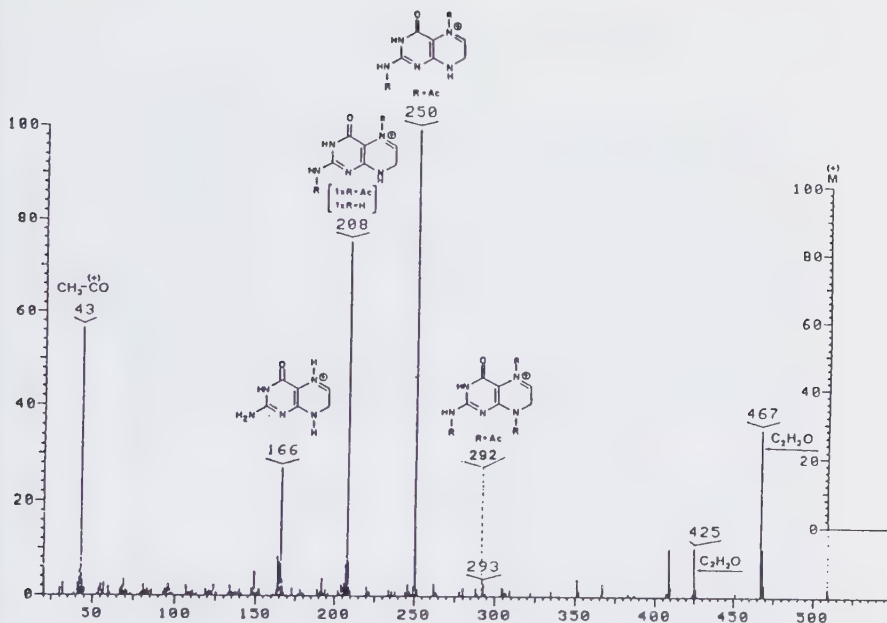
Die Verdoppelung der Signale im Bereich der Acetylgruppen bestätigt, dass es sich um ein Gemisch von Diastereomeren handelt.

MS (Fig. 6): 509 (M^+ , 2), 467 (35), 425 (11), 250 (100), 208 (77), 166 (26), 43 (57).



Figur 5

^1H -NMR Spektrum (270 MHz) von (6RS)-N(2),5,8-Triacetyl-
1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin
((6RS)-D-20) in CDCl_3



Figur 6

MS von (6RS)-N(2),5,8-Triacetyl-1',2',3'-
tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin
((6RS)-D-20)

b) L-Reihe

Eine Suspension von 1 g des in 3.4. b) beschriebenen rohen Zwischenproduktes L-X in 80 ml Ac_2O und 1 ml Pyridin wurde wie unter 3.6. a) beschrieben behandelt. Dabei wurden 560 mg eines Rohgemisches erhalten, welches nach Chromatographie und Umkristallisation 28 mg (2% bezogen auf L-17) (6S)-L-21 lieferte.

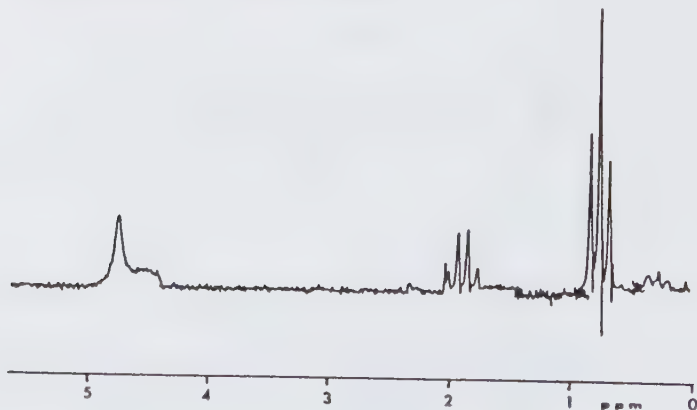
Die $^1\text{H-NMR}$ und massenspektroskopischen Daten stimmen mit denen von (6R)-D-21 überein.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.6^\circ$ ($c = 0.8$, CH_3OH).

3.7. (6R)-5-Aethyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin-dihydrochlorid ((6R)-D-22.2HCl)

Eine Lösung von 1 g (1.72 mmol) (6R)-D-21 in 150 ml 3N HCl wurde unter N₂ während 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch zur Trockene eingeeengt und erneut unter N₂ in 1-2 ml 6N HCl gelöst. Die dunkelgelbe Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt, kurz gekocht und heiss filtriert. Das fast farblose Filtrat wurde mit 10 - 15 ml Acetonitril bis zur Trübung versetzt und 24 Std. bei 4°C stehen gelassen, wobei (6R)-D-22.2HCl als weisses, mikrokristallines Produkt ausfiel. Es wurde unter N₂ abgutscht, mit Aether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 770 mg (80 %) (6R)-D-22.2HCl.

¹H-NMR (CF₃COOD) (Fig. 7): 4.87 - 4.45 (m, H-C(6), 2H-C(7), H-C(1'), H-C(2') und 2H-C(3')); 1.9 (q, CH₂-N(5)); 0.75 (t, CH₃-CH₂-N(5)). Dieses Spektrum zeigt die Gegenwart einer Aethylgruppe.



Figur 7

¹H-NMR Spektrum (90 MHz) von (6R)-5-Aethyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin-dihydrochlorid ((6R)-D-22.2HCl) in CF₃COOD

4. Zusammenfassung

Mit den beschriebenen Arbeiten wurde die Acetylierung der hydrierten D- und L-Neopterine untersucht:

1. Wie erwartet nach früheren Angaben [29] über die L-Reihe, wurde auch in der D-Reihe durch Erwärmen in Essigsäureanhydrid des durch katalytische Hydrierung von D-17 erhaltenen rohen Zwischenproduktes ein Produktgemisch erhalten, aus dem (6S)-N(2),5-Diacetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin ((6S)-D-19) auskristallisierte.
2. Eine Röntgenstrukturanalyse des nach [29] aus L-17 erhaltenen (6R)-L-19 belegte die (R)-Konfiguration an C(6). Somit ist dem aus D-17 (mit betragsmässig fast gleicher aber entgegengesetzter optischer Drehung) erhaltenen kristallinen Produkt die Struktur (6S)-D-19 zuzuordnen.
3. Ein anderes Acetylierungsexperiment des durch katalytische Hydrierung von D-17 erhaltenen rohen Zwischenproduktes in Essigsäureanhydrid/Pyridin lieferte ein Produktgemisch aus dem (6R)-5-Aethyl-N(2),N(2),8-triacetyl-4,1',2',3'-tetra-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin (6R)-D-21 (27 %) auskristallisierte. Die dazu enantiomere Verbindung (6S)-L-21 wurde aus L-17 erhalten.
4. Eine Röntgenstrukturanalyse von (6R)-D-21 zeigte die R-Konfiguration an C(6). Somit ist dem aus L-17 (mit betragsmässig vergleichbarer aber entgegengesetzter optischer Drehung) erhaltenen kristallinen Produkt die (6S)-L-21 Struktur zuzuordnen.

5. Aus der Acetylierung des durch katalytische Hydrierung von D-17 erhaltenen rohen Zwischenproduktes wurde auch das (6RS)-N(2),5,8-Triacetyl-1',2',3'-tri-O-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin ((6RS)-D-20) (11 %) isoliert. Seine Struktur liess sich durch ^1H -NMR und Massenspektroskopie ableiten.
6. Hydrolyse von (6R)-D-21 lieferte das (6R)-5-Aethyl-5,6,7,8-tetrahydro-D-neopterin-dihydrochlorid ((6R)-D-22.2HCl) als Rohprodukt. Die N(5)-Aethylgruppe wurde durch ^1H -NMR Spektroskopie nachgewiesen.

5. Literaturverzeichnis

- [1] F.G. Hopkins, Nature (London) 40, 335 (1889).
- [2] F.G. Hopkins, Philosoph. Trans. Roy. Soc. (London), Ser. B, 186, 661 (1895).
- [3] H. Wieland & C. Schöpf, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 2178 (1925).
- [4] C. Schöpf & H. Wieland, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 59, 2067 (1926).
- [5] C. Schöpf "Pteridine Chemistry" (Proceedings of the Third International Symposium), Pergamon Press, Oxford, 1964, S. 3.
- [6] H. Wieland, H. Metzger, C. Schöpf & M. Bülow, Liebigs Ann. Chem. 507, 226 (1933).
- [7] C. Schöpf & E. Becker, Liebigs Ann. Chem. 524, 49 (1936).
- [8] H. Wieland & R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 544, 163 (1940).
- [9] H. Wieland & R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 539, 179 (1939).
- [10] R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 544, 182 (1940).
- [11] R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 546, 98 (1940).
- [12] R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 548, 248 (1941).
- [13] O. Kühling, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2116 (1894).
- [14] O. Kühling, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 28, 1968 (1895).
- [15] O. Isay, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 250 (1906).
- [16] F. Sachs & G. Meyerheim, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 3957 (1908).
- [17] W. Traube, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33, 1371 (1900).

- [18] R. Kuhn & A.H. Cook, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 70, 761 (1937).
- [19] H.K. Mitchell, E.E. Snell & R.J. Williams, J. Am. Chem. Soc. 63, 2284 (1941).
- [20] R.B. Angier, J.H. Boothe, B.L. Hutchings, J.H. Mowat, J. Semb, E.L.R. Stokstad, Y. Subbarow, C.W. Waller, D.B. Cosulich, M.J. Fahrenbach, M.E. Hultquist, E. Kuh, E.H. Northey, D.R. Seeger, J.P. Sickels & J.M. Smith, Science 103, 667 (1946).
- [21] G.M. Brown, J. Biol. Chem. 237, 536 (1962).
- [22] S.A. Faber, Blood 7, 97 (1952).
- [23] G. Brulé, S.J. Eckhardt, T.C. Hall & A. Winkler, "Drug Therapy of Cancer", World Health Organization, Geneva, 1973, S. 163.
- [24] J.J. Burchall & G.H. Hitchings, Molec. Pharmacol. 1, 126 (1965).
- [25a] E. L. Patterson, H.P. Broquist, A.M. Albrecht, M.H. Saltza & E.L.R. Stokstad, J. Am. Chem. Soc. 77, 3167 (1955).
- [25b] H.S. Forrest & H.K. Mitchell, J. Am. Chem. Soc. 77, 4865 (1955).
- [25c] M. Viscontini, M. Schöllner, E. Loeser, P. Karrer & E. Hadorn, Helv. Chim. Acta 38, 397 (1955).
- [26] S. Kaufmann, "Pteridine Chemistry" (Proceedings of the Third International Symposium), Pergamon Press, Oxford, 1964, S. 307.
- [27] H. Rembold & L. Buschmann, Chem. Ber. 96, 1406 (1963).
- [28] M. Viscontini, M. Pouteau-Thouvenot, R. Bühler-Moor & M. Schroeder, Helv. Chim. Acta 47, 1948 (1964).
- M. Viscontini & R. Bühler-Moor, Helv. Chim. Acta 51, 1548 (1968).

- [29] H.J. Furrer, Dissertation Universität Zürich, 1978.
H.J. Furrer, J.H. Bieri & M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* 62, 2558 (1979).
- [30] G.M. Sheldrick, "SHELXTL, an integrated system for solving, refining and displaying crystal structures from diffraction data", revision 2.5, Universität Göttingen, 1980.
- [31] P. Main, G. Germain & M.M. Woolfson, (1974), "MULTAN. Eingebaut in das XTL-Programmsystem", Nicolet XRD Corp., 1980.
- [32] S. Antoulas, M. Viscontini, J.H. Bieri & R. Prewo, *Helv. Chim. Acta*, 69, 210 (1986).

Ich danke Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn und Mitarbeitern für die Aufnahme der NMR-Spektren; Herrn Prof. Dr. M. Hesse und Mitarbeitern für die Aufnahme der Massenspektren; Herrn Dr. J.H. Bieri und Herrn Dr. R. Prewé für die Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Dr. R. Barner habe ich herzlich zu danken für sorgfältige Mithilfe beim Redigieren des Manuskriptes, sowie für viele wertvolle Diskussionen.

II.

TOTALSYNTHESE DER DREI UNNATUERLICHEN

STEREOISOMEREN DES VITAMINS K₁

(PHYLLOCHINON)

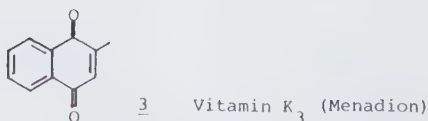
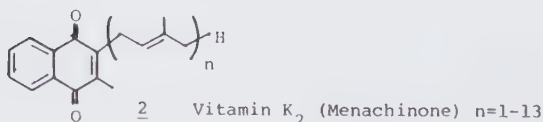
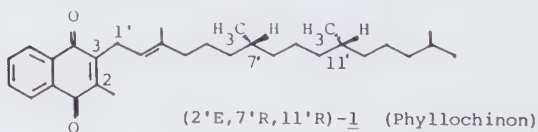
1. Einleitung

1.1. Entdeckung und Strukturaufklärung von natürlichem Vitamin K (Phyllochinon).

Arbeiten von H. Dam in Zusammenhang mit dem Cholesterinstoffwechsel führten 1935 zur Entdeckung eines antihämorrhagischen Faktors, den er Vitamin K nannte [1]. Der Buchstabe K wurde als Abkürzung für 'Koagulation' (Gerinnung) vorgeschlagen.

In den Jahren danach gelang H. Dam und P. Karrer und ihren Mitarbeitern [2] bzw. Doisy et al. [3] die Isolierung des Vitamins K_1 (Phyllochinon) in reiner Form als gelbes Öl aus Alfalfa-Gras.

Die Konstitutionsaufklärung, gestützt auf Abbauexperimente erfolgte 1939 durch Doisy [4], der zeigen konnte, dass es sich beim neu entdeckten Vitamin K_1 um 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphthochinon handelt. Die aus biogenetischen Gründen erwartete (2'E, 7'R, 11'R)-Konfiguration wurde erst 1964 von Isler et al. bestätigt [5]. Somit konnte dem Vitamin K_1 die Struktur (2'E, 7'R, 11'R)-1 zugeordnet werden (Schema 1).



Schema 1

Eine Reihe weiterer, dem Vitamin K_1 strukturell ähnlicher Verbindungen mit gerinnungsfördernder Wirkung, die sog. Vitamine der K_2 -Gruppe (Menachinone) 2 (Schema 1) wurden aus verschiedenen Quellen isoliert [6]. Die häufigsten Vertreter dieser Verbindungsklasse, welche aus ungesättigten Prenyl-einheiten aufgebaute Seitenketten besitzen, sind die Vitamine $K_{2(35)}$, $K_{2(40)}$ und $K_{2(45)}$. Dabei beziehen sich die in Klammern geschriebenen Indices auf die Anzahl der C-Atome in der Seitenkette.

Schliesslich sei noch das ebenfalls biologisch aktive, nicht natürlich vorkommende Menadion (Vitamin K_3) 3 als letzter Vertreter der Vitamine der K-Gruppe erwähnt (Schema 1).

Eine weitergehende Uebersicht über Entdeckung und Strukturaufklärung, sowie über biologische, biosynthetische und chemische Aspekte der Gruppe der K-Vitamine wurde kürzlich von A. Rüttimann gegeben [7].

1.2. Vorkommen, biologische Bedeutung und Anwendungsbereiche des Vitamins K_1 .

Das Vitamin K_1 ist vor allem in photosynthetisierenden Geweben höherer Pflanzen, in Algen und in der Leber angereichert [8]. Die einzige gesicherte, aber sehr wichtige Funktion des Vitamins K_1 im tierischen und menschlichen Organismus steht im Zusammenhang mit der Blutgerinnung (vgl. [7] und darin zitierte Literatur). In einer früheren Phase dieses komplizierten Kaskadenmechanismus, an dem mehrere Faktoren beteiligt sind, entsteht in der

Leber Prothrombin unter Mitwirkung von Vitamin K. Mangel an Vitamin K führt zu Störungen der Blutgerinnung und damit zu abnormer Blutungsbereitschaft und verlängerter Gerinnungszeit.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Vitamin K bei der Biosynthese zahlreicher Proteine beteiligt ist [9].

Der Naphthochinonteil der Vitamine K kann vom menschlichen und tierischen Organismus nicht synthetisiert werden und muss deshalb mit der Nahrung aufgenommen werden. Martius und Mitarbeiter [10] zeigten, dass Menadion durch die Darmflora in Vitamin $K_2(20)$ umgewandelt wird. Dieser Befund kann zur Erklärung der Vitamin-Wirkung des Menadions (3) herangezogen werden [10]. Weiterhin kann gemäss Untersuchungen von Martius [10b] das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin K_1 über einen Dealkylierungs/Realkylierungsweg in das Vitamin $K_2(20)$ umgewandelt werden.

Die von H. Dam entwickelte klassische kurative Methode zur Aktivitätsbestimmung des Vitamins K beruht auf der Beeinflussung der Gerinnungszeit bei Hühnern, die mit Vitamin K freier Kost ernährt wurden [11].

In Zusammenhang mit dem Vitamin K steht das Dicumarol, welches als antihämorrhagisches Prinzip eine dem Vitamin K entgegengesetzte Wirkung zeigt [12]. Die Antidot-Wirkung des Vitamins K bildet die Grundlage für eine weitere Methode zu seiner Aktivitätsbestimmung [13].

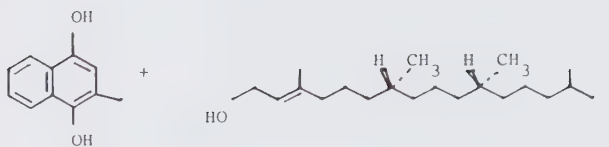
Der tägliche Bedarf an Vitamin K (K_1 und K_2) liegt bei weniger als 1 mg für Erwachsene. Die genaue Bestimmung wird allerdings dadurch erschwert, dass Vitamin $K_2(20)$ zusätzlich, wie schon erwähnt, in der Darmflora biosynthetisiert wird [10]. Besondere Bedeutung kommt dem Vitamin K für die prophylaktische Behandlung Neugeborener und in der Chirurgie, sowie in der Tierernährung zu [7]. Ferner sei erwähnt, dass von besonderer Bedeutung für die biologische Aktivität des Vitamins K_1 die (E)-Konfiguration der C(2'), C(3') Doppelbindung ist. Das entsprechende (Z)-Isomere weist keine Vitamin-Wirkung auf [14].

1.3. Erste Partialsynthesen des Vitamins K_1

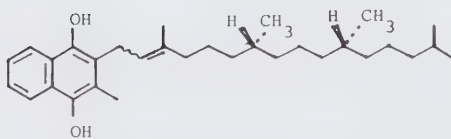
Durch Friedel-Crafts-Alkylierung von Menadiol (4) mit natürlichem Phytol ((2E,7R,11R)-5) in Gegenwart von Oxalsäure als Katalysator zum Dihydrophyllonon ((2'E/Z,7'R,11'R)-6) und anschließende Oxidation mit Silber(II)oxid konnten Fieser et al. das Vitamin K_1 als (E/Z)-Gemisch im Verhältnis 9:1 synthetisieren [15] (Schema 2).

Ein Nachteil dieser Synthese ist jedoch die geringe Ausbeute an Vitamin K_1 (~30%), sowie die Vielzahl der Nebenprodukte.

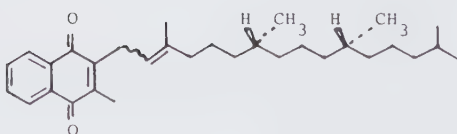
Fast gleichzeitig und unabhängig voneinander verbesserten Isler und Doebel [16] und Hirschmann et al. [17] in den 50er Jahren die bestehende Synthese, indem sie Menadiol (4) durch seinen Monobenzoessäure-ester ersetzten. Zudem wurde anstelle des natürli-



Oxalsäure
Dioxan 75°



Ag₂O



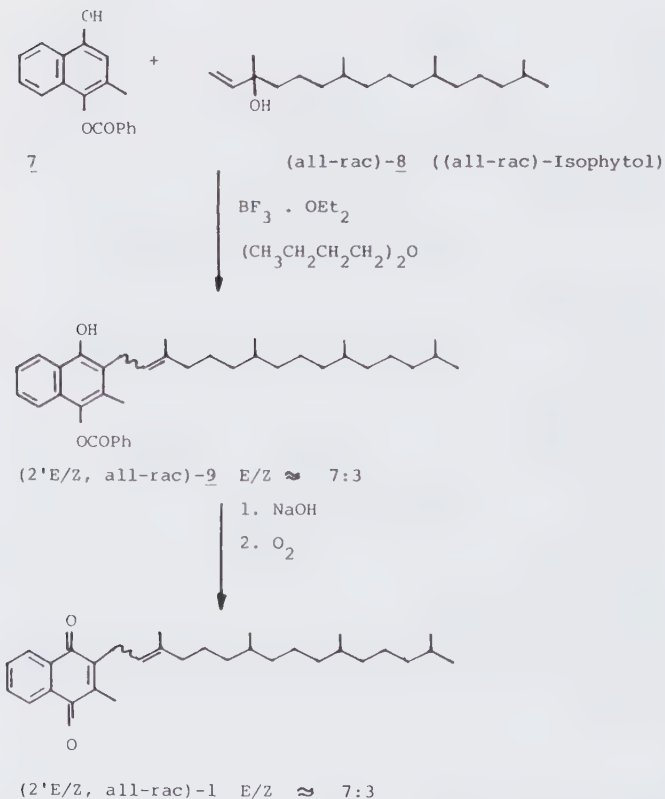
Schema 2

chen Phytols ((2E,7R,11R)-5) erstmals das durch

Totalsynthese einfach zugängliche, (all-rac)-
Isophytol ((all-rac)-8)¹⁾ eingesetzt (Schema 3).

-
- 1) Den Ausdruck 'all-rac' verwenden wir in Anlehnung an die von der IUPAC empfohlene Bezeichnungsweise für Tocopherole und verwandte Verbindungen [18]. Es ist damit ein Gemisch aller möglichen Racemate gemeint, wobei diese gemäss der Definition [18] nicht notwendigerweise in gleichen Verhältnissen vorliegen müssen. Es hat sich jedoch mittlerweile gezeigt, dass aus (all-rac)-Isophytol hergestelltes α -Tocopherol innerhalb der Fehlergrenzen der gas-chromatographischen Bestimmungsmethode ein 25:25:25:25 Gemisch der 4 Diastereomerenpaare ist [19]. Gleichermassen wurde durch GC-Analyse gezeigt, dass aus (all-rac)-Isophytol hergestelltes (2'E)- wie auch (2'Z)-Vitamin K₁ je aus 50:50 Gemischen der jeweiligen beiden Diastereomerenpaare besteht [20]. Daraus folgt, dass die möglichen Stereoisomeren des (all-rac)-Isophytols zumindest bezüglich der Konfiguration an C(7) und C(11) zu gleichen Teilen vorliegen.

Bei dieser Synthese entsteht (all-rac)-Vitamin K_1 als ca. 7:3 (E/Z)-Gemisch. Doppelbindungs-isomerenreines (E)-Vitamin K_1 (2'E,all-rac)-1 kann durch Umkristallisation auf der Stufe des Monobenzoates 9 gewonnen werden.

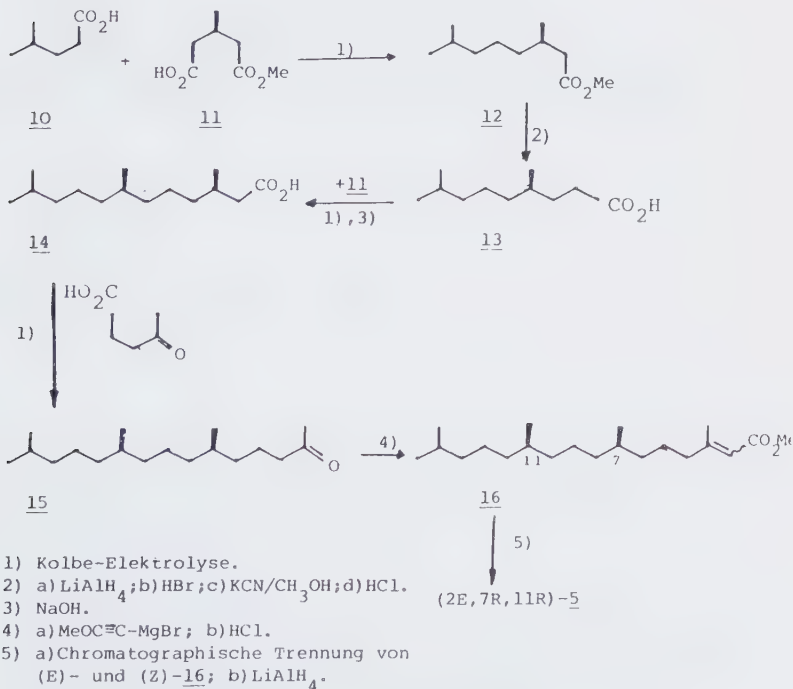


Schema 3

Das so hergestellte (E, all-rac)-Vitamin K₁ ((E, all-rac)-1) weist eine dem natürlichen Vitamin K₁ (2'E,7'R,11'R)-1 vergleichbare Aktivität auf (vgl. [7] , S. 292).

1.4. Totalsynthesen von Phytol und des natürlichen Vitamins K₁:

Die erste Totalsynthese des Phytols ((2E,7R,11R)-5) stammt von Weedon et al. [21] (Schema 4).



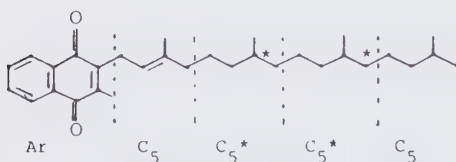
Schema 4

Dabei wurde der durch Racematspaltung gewonnene Halbester 11 als optisch aktiver Baustein (mit R-Konfiguration), welcher beim Aufbau der Kette zweimal verwendet wird, eingesetzt.

Eine weitere stereoselektive Totalsynthese des Phytols ((2E,7R,11R)-5) und dessen Kopplung mit dem Menadiolmonobenzoat (7) zum natürlichen Vitamin K₁ ((2'E,7'R,11'R)-1) erfolgte 1981 durch M. Schmid et al. [22a] (Schema 5). Eine enantio-selektive mikrobiologische Reduktion der Doppelbindung in 17 lieferte das optisch reine Lacton 18 [22b], welches anschliessend via 19 in die Grignardverbindung 20 übergeführt wurde. Durch zweimalige Verwendung des gleichen C₅*-Bausteines²⁾ 20 liessen sich gemäss dem im Schema 6 beschriebenen Aufbauprinzip beide optisch aktiven Zentren im Phytol einführen.

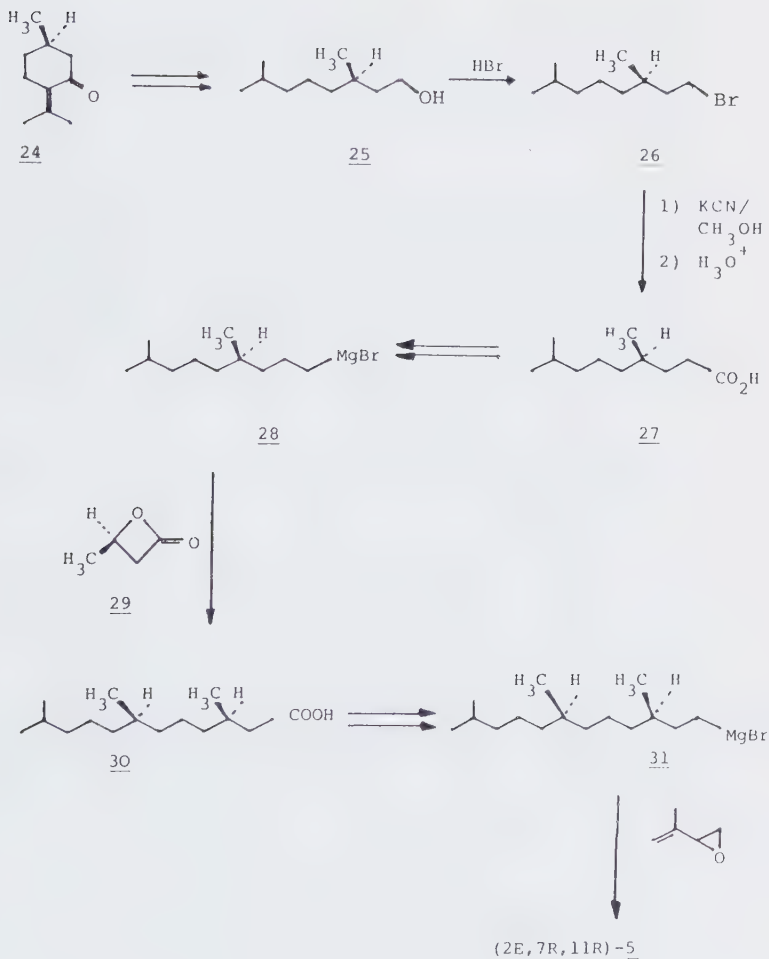
2) Die fortan verwendete Schreibweise C_n* kennzeichnet einen optisch reinen Baustein bekannter Konfiguration, wobei der Index 'n' die Anzahl C-Atome angibt. Die Anzahl der Sternchen gibt die Anzahl der Chiralitätselemente in der C_n-Kette an.

Aus dem so synthetisierten Phytol ((2E,7R,11R)-5) wurde dann, wie unter 1.3. beschrieben, durch Kondensation mit dem Menadiolmonobenzoat (7) das natürliche Phyllochinon ((2'E,7'R,11'R)-1) hergestellt.



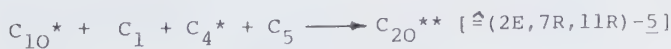
Schema 6

Eine ebenfalls 1981 entwickelte Synthese von natürlichem Phytol ((2E,7R,11R)-5) stammt von Fujisawa et al. [23]. Dabei dienen das natürlich vorkommende (R)-(+)-Pulegon (24) und das aus (S)-(+)-3-Brombuttersäure gewonnene Lacton 29 als optisch aktive Bausteine zum Aufbau der Kette (Schema 7).



Schema 7

Vereinfacht kann dieses Aufbauprinzip folgendermassen dargestellt werden (Schema 8):

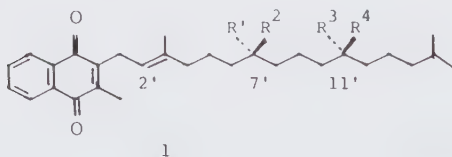


Schema 8

2. Problemstellung

2.1. Die vier Stereoisomeren des Vitamins K₁:

(all-rac)-Vitamin K₁ stellt ein Gemisch aus gleichen Anteilen der vier, bezüglich der chiralen Zentren in der Seitenkette, möglichen Stereoisomeren (2'E, 7'R, 11'R)-1 (= 1a)³⁾, (2'E, 7'R, 11'S)-1 (= 1b), (2'E, 7'S, 11'S)-1 (= 1c), und (2'E, 7'S, 11'R)-1 (= 1d) dar (Schema 9) (vgl. [20] und Fussnote 1).



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Konfiguration
<u>a</u>	CH ₃	H	CH ₃	H	7'R, 11'R (natürliche Form)
<u>b</u>	CH ₃	H	H	CH ₃	7'R, 11'S
<u>c</u>	H	CH ₃	H	CH ₃	7'S, 11'S
<u>d</u>	H	CH ₃	CH ₃	H	7'S, 11'R

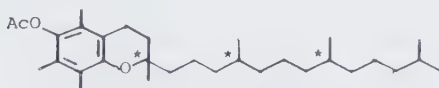
Schema 9

3) Zur Vereinfachung werden von nun an die Bezeichnungen 1a - 1d für die Stereoisomeren (2'E, 7'R, 11'R)-1, (2'E, 7'R, 11'S)-1, (2'E, 7'S, 11'S)-1 bzw. (2'E, 7'S, 11'R)-1 verwendet.

Obwohl die biologische Aktivität von (all-rac)-1, wie schon erwähnt, ungefähr derjenigen des natürlichen Vitamins K_1 entspricht, ist über die Aktivität jedes der drei unnatürlichen Stereoisomeren nichts bekannt.

Im Falle des Vitamins E (α -Tocopherolacetat (32)) (Schema 10) wurde kürzlich von Weiser et al. [24] die biologische Aktivität jedes der 8 möglichen, von Cohen et al. [19] totalsynthetisch hergestellten Stereoisomeren bestimmt. Dabei wurden interessante synergistische Effekte beobachtet, d.h. die Aktivität von (all-rac)-32 lag um 31 % höher als die aus den individuellen Aktivitäten der einzelnen Stereoisomeren errechnete theoretische Aktivität.

Es war daher von Interesse, die Verhältnisse beim Vitamin K_1 , bezüglich biologischer Aktivität der drei unnatürlichen Stereoisomeren zu untersuchen. Dazu war es notwendig, die unnatürlichen Stereoisomeren in stereochemisch einheitlicher Form zu synthetisieren. Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb die Totalsynthese dieser drei unnatürlichen Stereoisomeren 1b, 1c und 1d.



32 (α -Tocopherolacetat)

Schema 10

2.2. Methoden zur Erzeugung chiraler methyltragender C-Atome

Das Konzept des Aufbaus der Phytylseitenkette aus enantiomerenreinen Bausteinen, welches sich bei der Synthese des natürlichen Vitamins K₁ bereits bewährt hat, sollte auch zur Synthese der unnatürlichen Stereoisomeren herangezogen werden. Voraussetzung dazu ist das Vorhandensein solcher Bausteine in der gewünschten, oder sogar in beiden möglichen Konfigurationen. Für die Gewinnung solcher Bausteine mit einem sekundären Methylzentrum wurden bereits zahlreiche Methoden entwickelt.

Die Racematspaltung diene, wie bereits erwähnt, zur Herstellung des C₆*-Bausteines 11 (Schema 4); zwei weitere Beispiele sind in Tabelle 1 angegeben.

Eine prinzipiell andere Methode beruht auf der Verwendung von Bausteinen aus dem sog. 'Pool of chiral compounds' [25], wie es bereits mit der Verwendung von (R)-Pulegon (24) (Schema 8) gezeigt wurde.

Weiterhin wurden verschiedene Fermentationsverfahren zur Herstellung von solchen Bausteinen entwickelt. Mit dem C₅*-Lacton 18 (Schema 5) haben wir bereits einen Vertreter dieser Klasse angetroffen; drei weitere Beispiele sind in Tabelle 1 angeführt.

Auch enzymatische Esterhydrolysen wurden schon verschiedenlich zur Generierung solcher Bausteine herangezogen. Siehe dazu die Herstellung von optisch reinem 3-Methylvalerolacton in Tabelle 1.

Neuerdings wurden auch asymmetrische katalytische Methoden, unter Verwendung von Uebergangsmetallkomplexen mit optisch aktiven Liganden zur Generierung der sekundären Methylzentren untersucht.

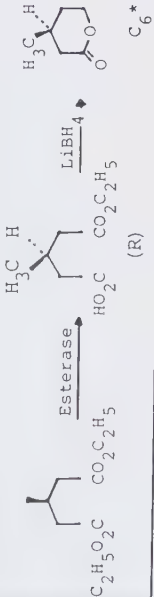
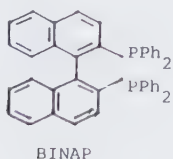
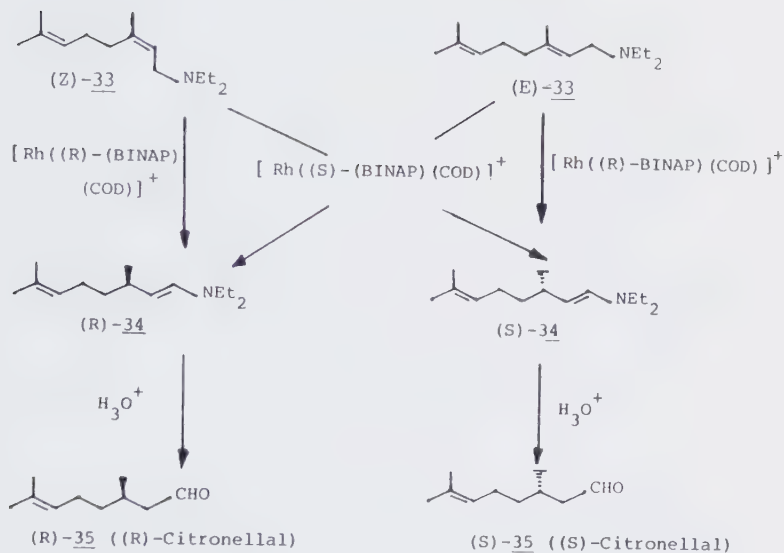
Methode	Beispiele	Literatur
Racemat-spaltung		[26]
		[27]
Fermentie-rung		[27]
		[28a]
		[28b]
Enzyma-tische Esterhy-drolyse		[29]

Tabelle 1

Während frühere Versuche zur Herstellung solcher Bausteine mittels asymmetrischer Hydrierungen [30] wegen ungenügender optischen Induktionen nur teilweise erfolgreich waren, brachte die von Otsuka et al. [31] entwickelte Methode der asymmetrischen Isomerisierung von Allylaminen einen entscheidenden Durchbruch. Otsuka et al. zeigten, dass Komplexe des Typs $[\text{Rh}(\text{Diphosphin})(\text{Dien})]\text{ClO}_4$, wobei es sich beim Diphosphin um (R)- oder (S)-[2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl] (BINAP) und beim Dien um cis,cis-1,5-Cyclooctadien (COD) handelt, sehr wirkungsvolle Katalysatoren für die 1,3-H-Wanderung in tertiären und sekundären Allylaminen zu den entsprechenden (E)-Enaminen resp. Iminen, sind [31].

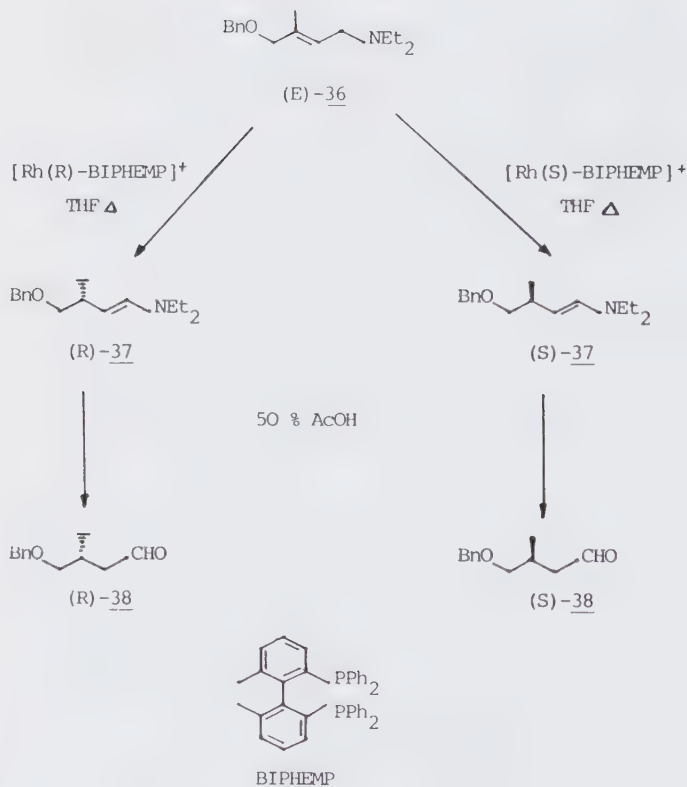
Mit Hilfe des Katalysators $[\text{Rh}((\text{R})\text{-BINAP})(\text{COD})]^+$ wurde so das (Z)-Amin (Z)-33 zum Enamin (R)-34 isomerisiert (Schema 11). Andererseits wird bei Verwendung des mit dem enantiomeren Diphosphin hergestellten Rh(I)-Komplexes das enantiomere Enamin (S)-34 erhalten (Schema 11). Die dabei erzielten optischen Induktionen waren ausgesprochen hoch (98 - 99 % ee). Gleich hohe optische Ausbeuten (98 - 99 % ee) wurden auch ausgehend vom Amin (E)-33 erzielt, wobei mit dem Katalysator $[\text{Rh}((\text{R})\text{-BINAP})(\text{COD})]^+$ das Enamin (S)-34 und mit $[\text{Rh}((\text{S})\text{-BINAP})(\text{COD})]^+$ das Enamin (R)-34 entstand.

Saure Hydrolyse von (R)-34 bzw. (S)-34 lieferte dann die optisch aktiven C_{10}^* -Bausteine (R)-Citronellal ((R)-35) bzw. (S)-Citronellal ((S)-35) (Schema 11). Diese asymmetrische Isomerisierungstechnologie wurde von Hansen und R. Schmid et al. auf die Synthese von bifunktionellen C_5^* -Bausteinen übertragen [32] (Schema 12).



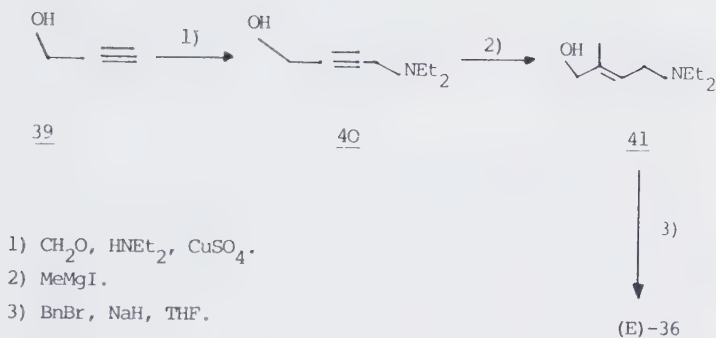
Schema 11

Als Chiralitäts-induzierender Ligand wurde dabei (R)- oder (S)-(6,6'-Dimethyl-2,2'-biphenylylen)-bis-(diphenylphosphin) (BIPHEMP) verwendet.



Schema 12

Ausgehend vom Amin (E)-36 in Gegenwart der in situ erzeugten Katalysatoren $[\text{Rh}(\text{R})\text{-BIPHEMP}]^+$ bzw. $[\text{Rh}(\text{S})\text{-BIPHEMP}]^+$ und nach anschliessender Hydrolyse, liessen sich die C_5^* -Bausteine (R)-38 resp. (S)-38 erhalten [32] (Schema 12). Die dabei erzielten ee-Werte betrugen 98 - 99 %. Das als Ausgangsmaterial verwendete Allylamin (E)-36 wurde durch die in Schema 13 dargestellte Reaktionsfolge in hoch-selektiver Weise synthetisiert [32b].



Schema 13

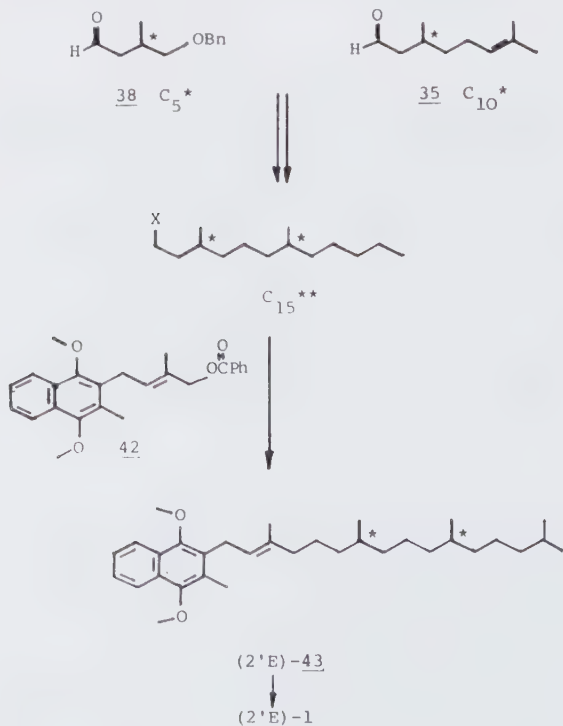
Die Methode der asymmetrischen Isomerisierung zeichnet sich durch die sehr hohen asymmetrischen Induktionen und die hohen chemischen Ausbeuten aus. Ein weiterer gewichtiger Vorteil besteht darin, dass die Produkte wahlweise in einer oder der anderen Konfiguration erhalten werden können. Die Zugänglichkeit der optisch hochreinen C_{10}^* -Bausteine (R)-35 bzw. (S)-35 und C_5^* -Bausteine (R)-38 bzw. (S)-38 ermöglichte für unsere Zielsetzung die Verwendung desselben Syntheschemas in allen stereochemischen Reihen.

3. Eigene Arbeiten

Totalsynthese der drei unnatürlichen Stereoisomeren des Vitamins K_1 .

3.1. Synthesepplan

Für die Synthese der unnatürlichen Stereoisomeren des Vitamins K_1 (1b, 1c und 1d) wurde ein Weg vorgesehen, welcher auf der Verwendung der optisch aktiven C_{10}^* - und C_5^* -Bausteine 35 (Citronellal) und 38 beruht (Schema 14). Diese Bausteine wurden mittels der bereits diskutierten Methodik der asymmetrischen Isomerisierung hergestellt (vgl. Schemata 11 und 12).⁴⁾



Schema 14

4) Ausgeführt von Dr. E.A. Broger und Dr. Y. Crameri und Mitarbeitern (ZFE, F.Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel)

Durch verschiedene Kombinationen der entsprechend konfigurierten C_{10}^* - und C_5^* -Bausteine sollten sich die C_{15}^{**} -Seitenketten der drei unnatürlichen Stereoisomeren herstellen lassen.

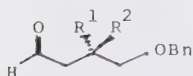
Für den weiteren Aufbau wurde eine Verknüpfung der C_{15}^{**} -Seitenketten mit dem Prenylnaphthalin-Derivat 42 nach einem von Rüttimann [7], in der (all-rac)-Reihe entwickelten Verfahren ins Auge gefasst.

Diese Verknüpfungsart bietet gegenüber der möglichen Alternative der Verlängerung zu Phytolderivaten (vgl. Schema 5) und anschliessender Friedel-Crafts-Alkylierung die Vorteile, hinsichtlich der Geometrie der $C(2')$, $C(3')$ -Doppelbindung stereochemisch einheitlich zu verlaufen [7] und in Bezug auf die Gesamtstufenzahl der Synthesen in den drei stereochemischen Reihen wesentlich kürzer zu sein.

3.2. Synthese der C_{15}^{**} -Seitenketten

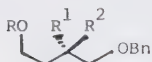
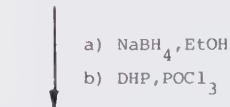
Die Verknüpfungen von C_5^* - und C_{10}^* -Bausteinen sollten durch Grignard-Kopplungen nach der Methode von Fouquet & Schlosser [33] ausgeführt werden. Dies erforderte eine Aktivierung des Kopfes der isoprenoiden C_5^* -Bausteine (Schema 15). Dazu wurden die C_5^* -Aldehyde (R)- bzw. (S)-38, deren enantiomere Reinheiten 99.3 % bzw. 99.2 % ee⁵⁾ betrugen, durch

5) Die Bestimmung der ee-Werte erfolgte in Analogie zu einer von Valentin et al. [34] entwickelten Methode durch Ag_2O -Oxidation der Aldehyd- zur Säurefunktion, Ueberführung der Säure ins Amid-Derivat mit (R)- α -Methyl-4-nitrobenzylamin und GC-Diastereomerenanalyse [32b,c].



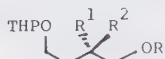
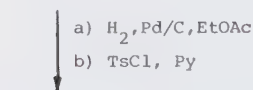
(S)-38 ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$)

(R)-38 ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$)



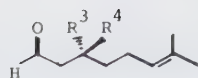
44 $R = \text{H}$

45 $R = \text{THP}$



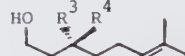
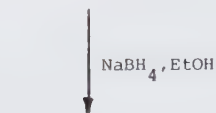
46 $R = \text{H}$

47 $R = \text{Ts}$

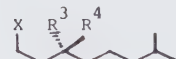
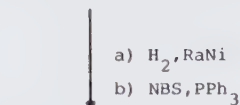


(R)-35 ($R^3 = \text{CH}_3$, $R^4 = \text{H}$)

(S)-35 ($R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{CH}_3$)

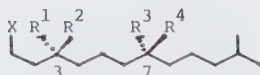
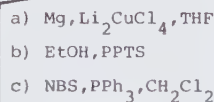


48



49 $X = \text{OH}$

50 $X = \text{Br}$



51 $X = \text{OTHP}$; 52 $X = \text{OH}$; 53 $X = \text{Br}$; 54 $X = \text{OBn}$

	R^1	R^2	R^3	R^4	Configuration
<u>a</u>	CH_3	H	CH_3	H	3R, 7R
<u>b</u>	CH_3	H	H	CH_3	3R, 7S
<u>c</u>	H	CH_3	H	CH_3	3S, 7S
<u>d</u>	H	CH_3	CH_3	H	3S, 7R

Reduktion (NaBH_4 , EtOH, O° ; 96-97 % 44), Schützen der erhaltenen Alkoholfunktion als THP-Aether (1.8 Mol-Aequiv. Dihydropyran (DHP), kat. POCl_3 , O° -RT; 76-85 % 45), hydrogenolytische Entbenzylierung (H_2 , Pd/C, EtOAc; 94-98 % 46) und Tosylierung (TsCl , Py, O° -RT; 86-91 % 47) in die bifunktionellen Tosylate (R)- bzw. (S)-47 übergeführt. Die Gesamtausbeute für diese Transformation betrug 69 % in der (R)-Reihe und 66 % in der (S)-Reihe.

Diese Transformation hatten wir zuvor in der racemischen Reihe entwickelt und optimiert. Entsprechende Versuche zur Herstellung analoger Bromide (47, Br anstelle von OTs) durch Bromierung der Alkohole 46 mit NBS/ PPh_3 hatten wegen gleichzeitig erfolgloser Abspaltung der THP-Schutzgruppe fehlgeschlagen.

Die Citronellale (R)- bzw. (S)-35, deren enantiomere Reinheiten 98.8 % bzw. 98.4 % ee^5) betrugen, wurden durch Reduktion der Aldehydgruppe (NaBH_4 , EtOH; 87-93 % 48), katalytische Reduktion der Doppelbindung (81-100 % 49) und Bromierung (NBS, PPh_3 , CH_2Cl_2 ; 88-90 % 50) in 76 % bzw. 70 % Gesamtausbeute in die C_{10}^* -Bromide (R)- bzw. (S)-50 umgewandelt. Für den katalytischen Hydrierungsschritt wurde anfänglich in der (S)-Reihe Platin auf Kohle als Katalysator verwendet. Im späteren Verlauf der Synthese trat jedoch der Verdacht auf, dass unter diesen Bedingungen das sekundäre Methylzentrum in geringfügigem Ausmass Racemisierung erlitten haben könnte, weshalb in der Folge die Hydrierungen 48 $\rightarrow$ 49 über Raney-Nickel ausgeführt wurden (vgl. Diskussion in 3.5.).

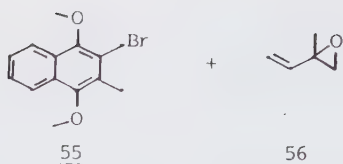
Im Verknüpfungsschritt wurden die Tosylate 47 mit 1.5 Mol-Aequiv. der von 50 abgeleiteten Grignard-reagenzien nach der Methode von Fouquet und Schlosser [33] in Gegenwart von 2 Mol% Li_2CuCl_4 gekoppelt. Die erzielten Ausbeuten an C_{15}^{**} -THP-Aethern 51, bezogen auf die C_5^* -Tosylate 47, beliefen sich auf 89 % 51b (aus (S)-47 und (S)-50), 77-79 % 51c (aus (R)-47 und (S)-50) und 87 % 51d (aus (R)-47 und (R)-50); dies entspricht Ausbeuten von 52-60 % bezogen auf die im Ueberschuss eingesetzten C_{10}^* -Bromide (50). Entfernung der THP-Schutzgruppe (EtOH, PPTS, 60°) lieferte die C_{15}^{**} -Alkohole 52b-52d in 82-91 % Ausbeute, welche anschliessend in üblicher Weise mit NBS/PPh₃ in 70-96 % Ausbeute in die Bromide 53b-53d übergeführt wurden.

Zur Prüfung der diastereomeren Reinheit der synthetisierten C_{15}^{**} -Seitenketten wurden die Alkohole 52b-52d zu den Benzyläthern 54b-54d derivatisiert (BnCl, KOH-Pulver, DMSO). Die Diastereomeren von 54 lassen sich durch GC-Analyse⁶⁾ trennen, wobei das (RS/SR)- vor dem (RR/SS)-Stereoisomerenpaar eluiert wird. Als Resultat dieser Analysen ergaben sich Gehalte von 98.1 % (3R, 7S) für 54b, 95.3 % bzw. 96.9 % (3S, 7S) für 54c und 98.8 % (3S, 7R) für 54d (vgl. Diskussion in 3.5. und Tabelle 4).

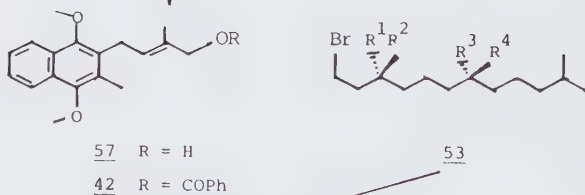
6) Ausgeführt von Dr. M. Vecchi und Herrn W. Walther (ZFE, F. Hoffmann-La Roche & Co.AG, Basel).

3.3. Kopplung der C₁₅**-Seitenketten mit dem Prenylnaphthalinderivat 42

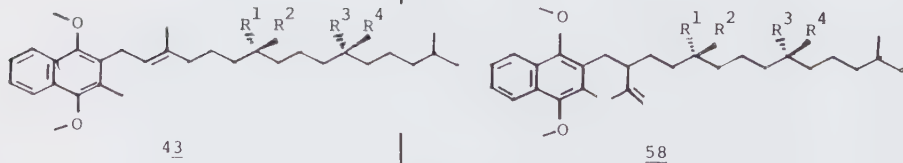
Der weitere Aufbau zum Vitamin K₁-Gerüst erfolgte gemäss einer von Rüttimann in der (all-rac)-Reihe entwickelten Methode [7] durch 'Schlosser-Kopplungen' der von den Bromiden 53 abgeleiteten Grignardreagenzien mit dem Prenylnaphthalinderivat 42 (Schema 16). Letzteres wurde - wie beschrieben [7] - ausgehend vom gut zugänglichen 2-Brom-1,4-dimethoxynaphthalin 55 [35] durch Ueberführung ins entsprechende Grignardreagens, Cu(I)-katalysierte Kopplung mit Isoprenepoxid 56 und anschliessende Benzoylierung hergestellt. Das allylische Derivat 42 erwies sich als einheitlich (E)-konfigurierte Verbindung (≥ 99 % (E)), nachdem auf der Stufe des Alkohols 57 durch Kristallisation von wenig cis-Isomeren (ca. 7 %) abgetrennt und zusätzlich auf der Stufe des Benzoates umkristallisiert wurde. Die Kopplungsreaktionen der von den Bromiden 53 abgeleiteten Grignardreagenzien mit dem Benzoat 42, welche in Gegenwart von 2-3 Mol % Li₂CuCl₄ in THF bei -78^o bis RT ausgeführt wurden, lieferten die Dihydro-Vitamin K₁-Dimethyläther 43 in 51-59 % Ausbeute. Tabelle 2 gibt eine Uebersicht der Resultate von vier in der optisch aktiven Reihe, sowie von einem in der (all-rac)-Reihe durchgeführten, Experimenten. Die Kopplungen verliefen unter praktisch vollständiger Retention der (E)-Konfiguration der C(2'),C(3')-Doppelbindung (99-98 % (E)-43, 0.5-2 % (Z)-43). Die Regioselektivität der Kopplung scheint vom Mol-Verhältnis der Kopplungspartner abhängig zu sein. So entstehen bei Verwendung eines Ueberschusses des Benzoates 42 7.5 % des unter S_N2'-Angriff gebildeten, regioisomeren Kopplungsproduktes 58 (Schema 16) (Tab. 2, Exp. 3). Der Anteil an 58 sank jedoch auf 2-2.5 % beim Arbeiten mit äquimolaren



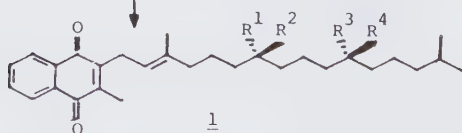
a) Mg, CuBr, THF
b) PhCOCl, Py



Mg $\text{Li}_2\text{CuCl}_4/\text{THF}$



$\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$, CH_3CN , C_6H_6 , H_2O



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Konfiguration
a	CH ₃	H	CH ₃	H	7'R, 11'R (natürliche Form)
b	CH ₃	H	H	CH ₃	7'R, 11'S
c	H	CH ₃	H	CH ₃	7'S, 11'S
d	H	CH ₃	CH ₃	H	7'S, 11'R

Schema 16

Tabelle 2: Resultate der Kopplungsreaktionen der C₁₅**--Bromide 53 mit dem Benzozat 42

Exp.	Kopplungsreaktion	Molverhältnisse <u>53/42</u>	Ausbeute ^{a)}	GC-Zusammensetzung ^{b)} (E)- <u>43</u> /(Z)- <u>43</u> / <u>58</u>	NMR-Zusammensetzung ^{c)} (E)- <u>43</u> /(Z)- <u>43</u> / <u>58</u>
1	<u>53b</u> + <u>42</u> → <u>43b</u>	1.45 : 1	73 %	98 ^{d)}	1.5
2	<u>53c</u> + <u>42</u> → <u>43c</u>	1 : 1	55 %	96.5	0.5 2.5 97 1 2
3	" " " "	1 : 1.2	51 %	91.5	1 7.5
4	<u>53d</u> + <u>42</u> → <u>43d</u>	1.45 : 1	79 %	91 ^{d)}	0.2 99 1 -
5	(all-rac)- <u>53</u> + <u>42</u> → (all-rac)- <u>43</u>	1 : 1	54 %	87	1.5 2 97 1 2

a) Isolierte Ausbeute an ((E)-43 + (Z)-43 + 58) nach einfacher Chromatographie an SiO₂ bezogen auf die im Ueberschuss eingesetzte Komponente.

b) In % bezüglich der Summe aller erfassten Pike (= 100 %).

c) Ermittelt aus den relativen Intensitäten der Absorption der olefinischen CH₃-Gruppe im 250 MHz ¹H-NMR Spektrum ((E)-43 : 1.8. ppm; (Z)-43 : 1.70 ppm; 58 : 1.74 ppm).

d) Summe von (E)-43 und (Z)-43, wegen unvollständiger Trennung integratorisch nicht einzeln erfasst.

Mengen (Tab. 2, Exp. 2,5) und auf 0.2-1.5 % beim Arbeiten mit einem Ueberschuss an Grignard-Reagens (Tab. 2, Exp. 1,4). Demzufolge sollte für einen optimalen Verlauf der Kopplung das Grignard-Reagens im Ueberschuss eingesetzt werden. Die Reinigung der Dihydro-Vitamin K_1 -Dimethyläther 43 erfolgte durch Chromatographie an mit 10 % $AgNO_3$ imprägniertem Kieselgel, wobei die S_N2' -Produkte 58 wegen ihrer offensichtlich besseren Komplexierungsfähigkeit stärker zurückgehalten und problemlos von den raschwandernden Dihydro-Vitamin K_1 -Dimethyläthern 43 abgetrennt werden konnten.

Die Ueberführung der Dihydro-Vitamin K_1 -Dimethyläther 43 in die Vitamine K_1 erfolgte durch oxydative Demethylierung ($Ce(NH_4)_4(NO_3)_6$, $CH_3CN/H_2O/C_6H_6$) und lieferte nach chromatographischer Reinigung die Chinone 1 in 77-86 % Ausbeute. Die chemischen Reinheiten der Produkte 1, ermittelt durch HPLC-Analyse, betrugen in allen Fällen 97-99 % bei (Z)-Gehalten von ≤ 0.3 % (vgl. Tabelle 3). Absolute HPLC-Gehaltsbestimmungen mittels Standard ergaben Gehalte von 98-101 % (E)-Vitamin K_1 (vgl. Tabelle 3)⁷⁾. Als Verunreinigungen traten Spuren der Vitamin K_1 -2,3-Epoxide, sowie der mutmasslich von den S_N2' -Produkten 58 abgeleiteten Chinone auf.

Die unnatürlichen Stereoisomeren des (E)-Vitamins K_1 sind klare, gelbe Oele, wovon die Isomeren 1b und 1d bei -15° zu gelben Feststoffen erstarrten.

7) Ausgeführt von Dr. R. Maurer und Mitarbeitern (ZFE, F.Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel).

Tabelle 3: Stereoisomeren von Vitamin K₁(1): Ausbeuten, Reinheiten und spezifische Drehwerte

Verbindung	Konfiguration	Ausbeute ^{a)}	HPLC-Reinheit ^{b)} (E)- <u>1</u> (Z)- <u>1</u> ^{c)}	HPLC-Gehalt (E)- <u>1</u> ^{d)}	[α] _D ^{20°} ^{e)}
<u>1a</u>	(7'R,11'R)				
<u>1b</u>	(7'R,11'S)	77 %	99.2 %	95.3-100.9 %	-0.28 ^c [5] -0.26 [22a]
<u>1c</u>	(7'S,11'S)	86 %	100 %	40.1 %	+0.42 ^o
<u>1d</u>	(7'S,11'R)	83 %	97-99 %	~0.25 %	+0.25 ^o -0.38 ^o

- a) Isolierte Ausbeute 43 → 1 nach Chromatographie.
b) Reinheit bezogen auf die Summe aller im HPLC erfassten Pike.
c) Nach Entfernung von mit (Z)-1 angereicherten Fraktionen in der Chromatographie.
d) Gehaltsbestimmung mit internem Standard.
e) Dioxan, C = 13-20 %.
f) Werte von 3 Fraktionen.

3.4. Chiroptische Eigenschaften

Die Stereoisomeren von (E)-Vitamin K₁ und der entsprechenden Dihydro-dimethyläther-Derivate wurden hinsichtlich ihrer ORD-Eigenschaften untersucht⁸⁾.

Figur 1 stellt die ORD-Kurven der Stereoisomeren von (E)-Vitamin K₁ im Wellenlängenbereich von 490-700 nm dar. Die Werte für das natürliche Stereoisomere la wurden [5] entnommen und beziehen sich auf eine aus natürlichen Quellen isolierte Probe von (E)-Vitamin K₁. Die ORD-Kurven der beiden Enantiomerenpaare la/lc, und lb/ld verlaufen gut spiegelbildlich, wobei für das Paar la/lc schlichte Kurven und für das Paar lb/ld Extrema bei ca. 540 nm beobachtet werden. Interessanterweise werden gleichsinnige ORD-Werte für die Stereoisomerenpaare lb/lc und la/ld, d.h. für Paare unterschiedlicher Konfiguration am C(7')-Seitenkettenzentrum beobachtet. Extrapoliert man die Kurven jedoch in den tieferen Wellenlängenbereich, so werden offensichtlich die Paare lc/ld und la/lb, d.h. Paare mit gleicher Konfiguration an C(7'), gleichsinnig drehend.

In Figur 2 sind die ORD-Spektren der Stereoisomeren der Dihydro-(E)-Vitamin K₁-Dimethyläther 43a-43d für den Wellenlängenbereich von 350-700 nm dargestellt. Das zu Vergleichszwecken benötigte Derivat 43a mit natürlicher Konfiguration an C(7') und C(11') wurde durch reduktive Methylierung [20] einer Probe von (E)-Vitamin K₁ gewonnen. Der spiegelbildliche Verlauf der ORD-Kurven der beiden Enantiomerenpaare 43a/43c und 43b/43d kommt klar zum Ausdruck. Die Kurven für das Enantiomerenpaar 43b/43d verlaufen schlicht, währenddessen diejenigen des Paares 43a/43c vermutlich in der Nähe von 350 nm

8) Ausgeführt von Dr. K. Noack (ZFE, F.Hoffmann-La Roche & Co.AG, Basel).

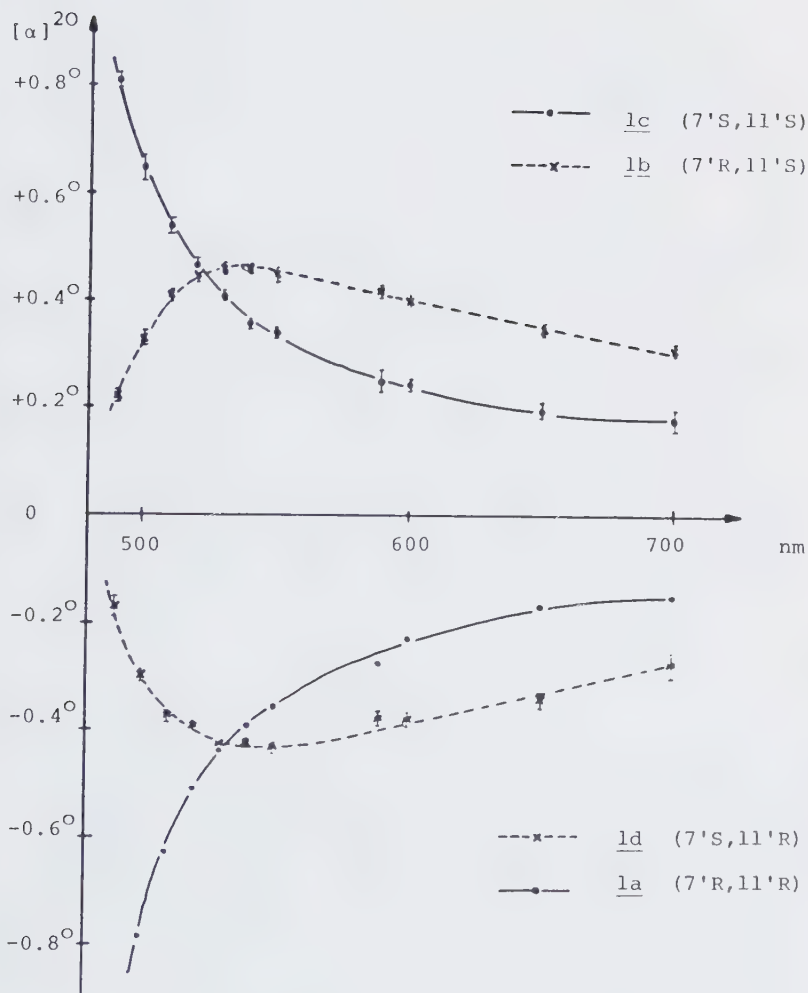
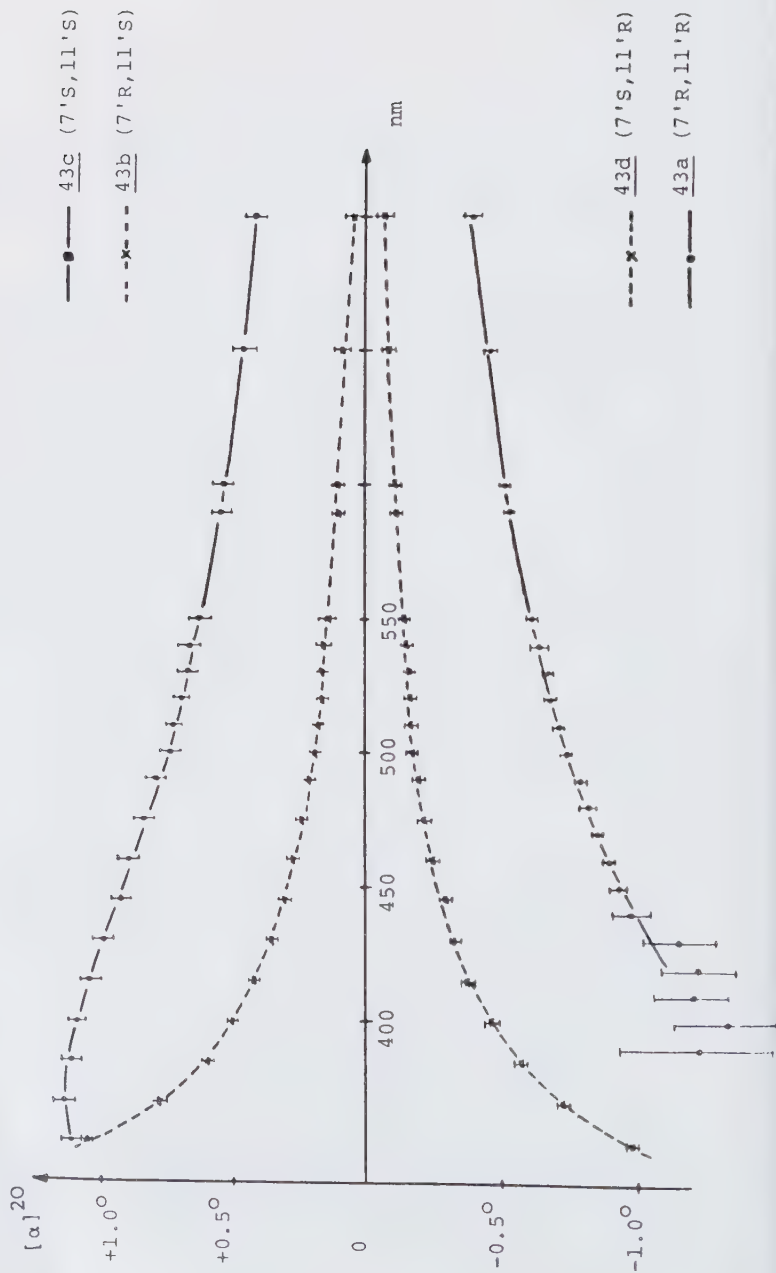


Fig. 1: ORD-Spektren der (E)-Vitamin K₁-Stereoisomeren
[Dioxan; c = 12.95 % (1a), 19.3 % (1b), 13.7 % (1c),
16.6 % (1d)].

Fig. 2: ORD-Spektren der Stereoisomeren der Dihydro-(E)-Vitamin K₁-Dimethyläther
[Dioxan; c = 7.80 % (43a), 8.17 % (43b) 5.14 % (43c), 10.4 % (43d)]



ein Extremum aufweisen⁹⁾. Wie auch schon für die Stereoisomeren von 1 beobachtet findet man gleichsinnige ORD-Werte für Paare mit ungleicher Konfiguration am C(7')-Seitenkettenzentrum (43b/43c und 43a/43d).

Die ORD-Kurven von 1 oder von 43 sind somit zur Identifizierung der entsprechenden Stereoisomeren geeignet. Es ist allerdings darauf zu achten, dass reine (E)-Isomeren eingesetzt werden sollten, da die Anwesenheit von geringen Mengen der entsprechenden (Z)-Isomeren die ORD-Werte empfindlich verändern können. So haben z.B. unsere Untersuchungen für das reine (E)-konfigurierte 43c zu Drehwerten von $[\alpha]_{578}^{20} = +0.52^\circ$ und $[\alpha]_{436}^{20} = +0.83^\circ$ (0.97 % in CHCl_3) geführt, währenddessen für ein 4:1 (E/Z)-Gemisch des enantiomeren 43a Drehwerte von $[\alpha]_{578}^{20} = -1.2^\circ$ und $[\alpha]_{436}^{20} = -2.2^\circ$ (1 % in CHCl_3) berichtet wurden [20].

3.5. Diastereomere und enantiomere Reinheiten

Die von Vecchi et al. entwickelte Methode [20] zur Bestimmung der Diastereomerenzusammensetzung von Vitamin K₁-Proben durch GC-Analyse der Dihydrodimethyläther 43 bot sich offensichtlich als einfachste Möglichkeit zur Bestimmung der diastereomeren Reinheiten der synthetisierten unnatürlichen Stereoisomeren an.

9) Der Verlauf der ORD-Kurve von 43a konnte im Bereich <400 nm nicht genau bestimmt werden, da infolge der Anwesenheit einer intensiv absorbierenden Verunreinigung die Probe stark verdünnt werden musste und die Messgenauigkeit damit beträchtlich abnahm (Fig. 2).

Leider erwies sich jedoch zum Zeitpunkt der erwünschten Analysen die erforderliche GC-Kapillarkolonnen als nicht mehr optimal, so dass die für die Erfassung von kleinen Mengen an Nebenisomeren notwendige Diastereoisomeren-Trennleistung nicht erreicht werden konnte. Wir müssen deshalb auf die bei der GC-Diastereomerenanalyse der C₁₅**-Benzyläther 54 (Schema 15) ermittelten diastereomeren Reinheiten zurückgreifen, in der Annahme, dass die Stereoisomeren-Verhältnisse im Verlauf der weiteren Synthese bis zum Vitamin K₁ nicht verändert werden, und dass insbesondere auch im 'Schlosser'-Kopplungsschritt keine kinetische Stereo-selektion eintritt. Diese Annahme scheint gerechtfertigt zu sein, wenn man die Abstände zwischen den reagierenden Zentren und den asymmetrischen C-Atomen (C(7') und C(11')) und die flexible acyclische Natur der Seitenkettenderivate in Betracht zieht.

Die beobachteten Diastereomerenverhältnisse für die Benzyläther 54 sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Mit einer Ausnahme beträgt der Anteil an Hauptdiastereomeren in den Proben 97-99 %. Die Diastereomerenverhältnisse entsprechen innerhalb einer geschätzten Messgenauigkeit von ca. ± 1 % (vgl. die Doppelbestimmung für die d-Reihe) in etwa den aus den enantiomeren Reinheiten der chiralen Bausteine berechneten theoretischen Verhältnissen.

Für eine Probe von 54c wurde mit einem Gehalt von ca. 95 % ein Wert beobachtet, welcher um ca. 3 % tiefer liegt als berechnet. Die Ursache für die geringere konfigurative Reinheit ist noch unklar. Da in diesem Fall jedoch die Hydrierung des Citronellols (S)-48 zum Dihydrocitronellol (S)-49 im Unterschied zu

Tabelle 4: Diastereomere Reinheiten der C₁₅**-Seitenketten

Reihe	Konfiguration	Edukte (% ee) a)	Diastereomerenverhältnis berechnet	Diastereomerenverhältnis (RS/SR)/(RR/SS) beobachtet ^{b)}
a	(3R,7R)			
b	(3R,7S)	(S)- <u>38</u> (99.2), (S)- <u>35</u> (98.4)	98.8 : 1.2	98.1 : 1.9
c	(3S,7S)	(R)- <u>38</u> (99.3), (S)- <u>35</u> (98.4)	1.2 : 98.8	4.7 : 95.3 ^{c)}
	» »	»	» »	3.1 : 96.9
d	(3S,7R)	(R)- <u>38</u> (99.3), (R)- <u>35</u> (98.8)	99 : 1	98.8 : 1.2 ^{d)} 97.3 : 2.7 ^{d)}

- a) Alle ee-Werte wurden durch GC-Diastereomerenanalyse an Amidderivaten mit optisch aktivem α-Methyl-4-nitrobenzylamin ermittelt; vgl. Fussnote 5) in 3.1.
- b) GC-Diastereomerenanalyse an den Benzylätherderivaten 54.
- c) Bei der Synthese dieser Probe erfolgte die Herstellung von (S)-49 durch katalytische Reduktion über Platin auf Kohle.
- d) Doppelbestimmung an derselben Probe.

den anderen Reihen nicht über Raney-Nickel, sondern über Platin auf Kohle ausgeführt wurde, und da bekannt ist, dass sekundäre C-Atome in allylischer oder homoallylischer Stellung bei Hydrierungen über Palladium reversibel invertiert werden können [36], vermuten wir, dass der konfigurative Erosionsprozess bei der Hydrierung stattgefunden hat.

Die beschriebene GC-Analytik, welche auf einem achi-ralen Säulenmaterial erfolgt, unterscheidet zwar die beiden Diastereomeren, jedoch nicht auch die individuellen Enantiomeren jedes der beiden Diastereomeren. Da aber die Stereoisomeren ausgehend von optisch hochreinen (97-99 % ee) Bausteinen aufgebaut wurden, ist der Gehalt an Racemat im jeweiligen Hauptpik vernachlässigbar. Daraus folgt, dass die beobachteten diastereomeren Reinheiten des Hauptdiastereomeren für alle praktischen Zwecke direkt den enantiomeren Reinheiten entsprechen¹⁰⁾. Beispielsweise übersetzt sich das berechnete Diastereomerenverhältnis von 54b von 98.8 : 1.2 direkt in einen Gehalt von 98.8 % am (3R,7S)-Stereoisomer für 54b. Das zu 1.2 % vorhandene Neben-Diastereomere setzt sich jedoch, wie aus den ee-Werten der Edukte ableitbar ist, aus ca. 0.4 % des (3S,7S)-Stereoisomeren und 0.8 % des (3R,7R)-Stereoisomeren zusammen.

10) Man vergleiche dazu die eingehende Diskussion der entsprechenden Verhältnisse bei den Stereoisomeren von α -Tocopherol [19]. Hinweise auf das ev. Auftreten eines 'Enantiomer Enrichment'-Effektes [37] bei dieser Analytik liegen nicht vor.

4. Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Bemerkungen

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionspartnern wurden in getrockneten Glasapparaturen unter einem leichten Ueberdruck von trockenem Argon durchgeführt. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Lösungen und Lösungsmittel wurden mittels Injektionsspritzen oder Kanülen transferiert. Reaktionen und Reinigungsoperationen, welche zu den Chinonen 1 führten, erfolgten unter Lichtausschluss. Tetrahydrofuran (THF) wurde vor Gebrauch unter Argon über Natrium/Benzophenon destilliert.

Uebliche Aufarbeitung bedeutet 2-3malige Extraktion mit dem angegebenen Lösungsmittel, Waschen der vereinigten Auszüge mit Wasser, gesättigter NaHCO_3 - und gesättigter NaCl -Lösung, Trocknen über Na_2SO_4 , Filtration und Eindampfen bei $30^\circ\text{--}40^\circ$ im Wasserstrahlvakuum am Rotationsverdampfer (RV). Eindampfrückstände wurden am Hochvakuum (HV, 10^{-3} Torr) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die Destillation kleiner Substanzmengen erfolgte im Kugelrohr bei den angegebenen Luftbadtemperaturen.

Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden mittels Merck-Fertigplatten, Kieselgel F_{254} ausgeführt und mit einer wässrigen Lösung von 1 % KMnO_4 und 2 % Na_2CO_3 oder einer äthanolischen Lösung von 4 % v/v Anisaldehyd und 4 % v/v H_2SO_4 entwickelt.

Säulenchromatographien erfolgten an der 30-100fachen Menge Kieselgel 60 (70-230 mesh, Merck) bei einem leichten Ueberdruck von 0.2-0.4 bar [38] mit den in %

v/v angegebenen Lösungsmittelgemischen. Für die analytische Gaschromatographie (GC) wurden folgende Säulen verwendet: 5 % OV-17 (3m x 2.2 mm), Trägergas Stickstoff und SE 54 (18 m oder 21 m x 0.3 mm), Trägergas Wasserstoff. Die quantitative Auswertung der GC erfolgte durch elektronische Integration; angegeben werden Gehalte in Prozenten bezogen auf Flächenintegrale. Bei Gemischen werden die Pike in der Reihenfolge steigender Retentionszeiten aufgeführt.

Die spezifischen Drehungen $[\alpha]^{20}$ bei den Wellenlängen 589, 546, 436 und 365 nm wurden bei 20° mit einem Perkin-Elmer 241 Polarimeter gemessen oder stammen aus den Rotationsdispersionsspektren (ORD), welche mit einem bei F.Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel entwickelten, selbst abgleichenden Spektralpharmimeter aufgenommen wurden.

IR Spektren wurden mit Filmproben auf einem Nicolet 7199 FT-IR-Gerät gemessen; Angaben von charakteristischen Banden in cm^{-1} , br = breit.

^1H -NMR Spektren wurden in CDCl_3 bei 250 MHz auf einem Bruker AC 250-Gerät gemessen; chemische Verschiebungen (Bereiche oder Signalzentren) in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard (= 0 ppm); s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quadruplett, m = Multiplett, br = breites Signal, J = Kopplungskonstante in Hz.

Massenspektren (MS) wurden auf einem MS9-ZAB-Gerät (AEI, Manchester und VG, Altrincham, England) aufgenommen; angegeben werden charakteristische Pike in Massenzahlen m/e und relativen Intensitäten in % bezogen auf den höchsten Pik (100 %).

4.2. Herstellung des C₅*-Tosylates (R)-47

4.2.1. (R)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-1-butanol ((R)-44) [27]

Zu einer Mischung von 1.1 g (29 mmol) NaBH₄ in 100 ml Aethanol wurden unter Eiskühlung 11 g (57.6 mmol) Aldehyd (R)-38⁴⁾ (99.3 % ee)⁵⁾ getropft. Nach 1 Std. Rühren bei 0°-RT wurde mit 50 ml 1N H₂SO₄ versetzt, am RV eingengt und wie üblich mit Aether aufgearbeitet. Kugelrohrdestillation bei 150°/0.03 Torr lieferte 10.8 g (96.5 %) Alkohol (R)-44 als farblose Flüssigkeit; GC-Reinheit 99.3 % [α]_D²⁰ = -2.4° (1 % in EtOH), [27] : [α]_D²⁰ = -2.8° (1.1 % in EtOH).

IR: 3370 (br, OH); 1095, 1070 (C-O-C, Alkohol II)
737, 697 (monosubst. Benzol).

¹H-NMR: 7.4-7.3 (m, 5 arom. H); 4.52 (s, PhCH₂O);
3.65 und 3.35 (2 m, 2 O-CH₂-); 2.29 (s, OH);
1.94 (m, H-C(3)); 1.75-1.5 (m, 2 H-C(2)); 0.94
(d, J=7, CH₃-C(3)).

MS: 194 (0.5, M⁺); 176 (1, M⁺-H₂O); 107 (36); 91
(100).

Anal. ber. für C₁₂H₁₈O₂ (194.27) : C 74.19 % H 9.34 %
gefunden : C 74.00 % H 9.32 %

4.2.2. 2-[(3R)-4-Benzyloxy-3-methylbutoxy]-tetrahydro- 2H-pyran ((R)-45)

Eine Lösung von 10.0 g (51.5 mmol) Alkohol (R)-44 in 8.0 g (95 mmol) Dihydropyran wurde bei 0° mit 0.15 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 1 Std. bei 0° und 2 Std. bei RT gerührt. Nach Verdünnung mit 30 ml Hexan wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen und wie üblich weiter aufgearbeitet. Säulen-chromatographie (300 g Kieselgel, Hexan/EtOAc 97:3)

lieferte 10.9 g (76 %) (R)-45 als farbloses Oel.

In einem analog durchgeführten Ansatz wurden 80,5 % Ausbeute an (R)-45 erzielt.

$[\alpha]_D^{20} = -3.6^\circ$ (1.0 % in EtOH).

IR: 1116, 1099 (C-O-C); 736, 697 (monosubst. Benzol)

$^1\text{H-NMR}$: 7.35-7.25 (m, 5 arom. H); 4.57 (m, O- $\overset{|}{\text{CH}}$ -O);

4.50 (s, OCH_2Ph); 3.87-3.72 (m, 2 H, O- $\overset{|}{\text{CH}_2}$ -);

3.55-3.25 (m, 4 H, 2 O- CH_2 -); 2.0-1.35 (m, 4 CH_2 ;

H-C(3')); 0.97 (d, $J=6.5$, CH_3 -C(3')).

MS: 193 (6, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$); 91 (100); 85 (100, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$).

4.2.3. (2R)-2-Methyl-4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]- 1-butanol ((R)-46)

Eine Suspension von 1.0 g 5 % Pd auf Kohle (Degussa) in 150 ml Essigsäureäthylester wurde während 30 Min. bei Normaldruck vorhydriert. Danach wurden 10.0 g (35.9 mmol) Benzyläther (R)-45 mittels einer Spritze zugegeben und 20 Std. bei RT unter Wasserstoff bei Normaldruck gerührt. Nach Filtration vom Katalysator wurde eingeeengt und der Rückstand wurde an 250 g Kieselgel chromatographiert (Hexan/EtOAc 9:1 $\rightarrow$ 4:1), wobei 6.6 g (97.5 %) Alkohol (R)-46 als farbloses Oel gewonnen wurden; GC-Reinheit 96.2 %.

$[\alpha]_D^{20} = +8.2^\circ$ (0.6 % in EtOH).

IR: 3410 (br, OH); 1121, 1076, 1026 (C-O-C, Alkohol II)

$^1\text{H-NMR}$: 4.61 (m, O- $\overset{|}{\text{CH}}$ -O); 3.90-3.35 (m, 3 O- $\overset{|}{\text{CH}_2}$ -);

2.28 (br.s, OH); 1.95-1.45 (m, 4 CH_2 , H-C(2)); 0.952

und 0.947 (2 d, $J=6.7$, CH_3 -C(2) von 2 Diastereomeren, im Verhältnis ca. 1:1).

MS: 87 (58, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$); 85 (100, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$).

Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (188.27) : C 63.80 % H 10.71 %
gefunden : C 63.85 % H 10.82 %

4.2.4. p-Toluolsulfonsäure-[(2R)-2-methyl-4[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butyl]ester ((R)-47)

Eine Lösung von 5.0 g (26.5 mmol) Alkohol (R)-46 in 17 ml Pyridin wurde bei 0° mit 5.6 g (29.4 mmol) Tosylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Std. bei 0°-RT gerührt, wobei Pyridiniumhydrochlorid als weisser Niederschlag ausfiel. Danach wurde mit Aether und Wasser versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie an 250 g Kieselgel (Hexan-EtOAc 0 % → 10 %) ergab 8.3 g (91.5 %)

Tosylat (R)-47 als farbloses Oel.

$[\alpha]_D^{20} = -7.1^\circ$ (0.8 % in EtOH).

IR : 1360, 1177 ($-\text{SO}_2-$); 814 (p-disubst. Benzol).

$^1\text{H-NMR}$: 7.78 und 7.36 (2 d, $J=8$, 4 arom. H);

4.50 (s, $\text{O}-\overset{|}{\text{CH}}-\text{O}$); 4.0-3.6 (m, 2 OCH_2-); 3.55-3.25 (m, 1 $\text{O}-\text{CH}_2-$); 2.45 (s, arom. CH_3); 2.08-1.88 (m, $\text{H}-\text{C}(2)$); 1.85-1.2 (m, 4 CH_2); 0.94 (d, $J=6.7$, $\text{CH}_3-\text{C}(2)$).

MS: 241 (5, $\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$); 155 (42, ToISO_2^+); 91 (58); 85 (100, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$).

4.3. Herstellung des Tosylates (S)-47

Die Herstellung von (S)-47 aus dem Aldehyd (S)-38⁴⁾ (99.2 % ee)⁵⁾ erfolgte analog den unter 4.2. für die (R)-Reihe beschriebenen Experimenten.

(S)-44: 96 % Ausbeute nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1).

$[\alpha]_D^{20} = +2.3^\circ$ (1.03 % in EtOH) (vgl. [27]).

(S)-45: 85 % Ausbeute nach Chromatographie.

$[\alpha]_D^{20} = +5.1^\circ$ (1.0 % in EtOH).

IR, ¹H-NMR und MS identisch mit Spektren von (R)-45.

Anal. ber. für C₁₇H₂₆O₃ (278.39) : C 73.35 % H 9.41 %
gefunden : C 73.42 % H 9.69 %

(S)-46 : 94 % Ausbeute nach Chromatographie, GC-Reinheit 98.6 %.

$[\alpha]_D^{20} = -7.3^\circ$ (0.9 % in EtOH).

IR, ¹H-NMR-MS identisch mit Spektrum von (R)-46.

Anal. ber. für C₁₀H₂₀O₃ (188.27) : C 63.80 % H 10.71 %
gefunden : C 63.81 % H 10.61 %

(S)-47 : 86 % Ausbeute nach Chromatographie.

$[\alpha]_D^{20} = +7.1^\circ$ (0.8 % in EtOH).

IR, ¹H-NMR, MS identisch mit Spektren von (R)-47.

Anal. ber. für C₁₇H₂₆O₅S (342.45) : C 59.63 % H 7.65 %
S 9.36 %
gefunden: C 59.32 % H 7.56 % S 9.19 %

4.4. C₁₀*-Bausteine

4.4.1. (R)-Reihe

(R)-Citronellol ((R)-48)

Zu einer bei 0° bereiteten Suspension von 3.0 g (79 mmol) NaBH₄ in 200 ml Aethanol wurden 25.0 g (162 mmol) (R)-35⁴⁾ (98.8 % ee)⁵⁾ so zugetropft,

dass die Reaktionstemperatur 10° nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde noch 30 Min. bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde vorsichtig und unter Eiskühlung mit 150 ml 1N H₂SO₄ versetzt und am RV auf ca. die Hälfte des Volumens aufkonzentriert. Der zweiphasige Rückstand wurde 3 mal mit je 100 ml Aether extrahiert und die vereinigten Extrakte wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1) lieferte 22.4 g (87 %) (R)-48 als farblose Flüssigkeit, GC-Reinheit 97.4 %.

(R)-3,7-Dimethyl-1-octanol ((R)-49) [36], [39]

Eine Lösung von 22.4 g (143 mmol) (R)-Citronellol (R)-48 in 100 ml Aethanol wurde in Gegenwart von 15 g Raney-Ni während 2 Std. bei 50° unter 9 bar Wasserstoffdruck hydriert. Nach Filtration vom Katalysator wurde eingedampft und der Rückstand am HV getrocknet, wobei 22.7 g (100 %) (R)-49 [36], [39] als farblose Flüssigkeit erhalten wurden, GC-Reinheit 98 % (R)-49, 0.3 % (R)-48.

(R)-1-Brom-3,7-dimethyloctan ((R)-50) [39], [40]

Die Bromierung von (R)-49 erfolgte nach einer Vorschrift von Cohen et al. [40]. Eine Lösung von 22.7 g (143 mmol) (R)-49 und 47.3 g (183.5 mmol) PPh₃ in 250 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0° mit 30.3 g (173 mmol) NBS in kleinen Portionen versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei 0° wurde am RV eingeeengt, der Rückstand mehrmals mit Hexan auf-

geschlämmt und abdekantiert, die Hexanauszüge vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wurde nochmals in Hexan aufgenommen und nach Stehen über Nacht bei 0°, von wenig ausgefallenem Festkörper filtriert und eingeeengt. Säulenchromatographie an 900 g Kieselgel mit Hexan lieferte 28.1 g (88 %) (R)-50 als farblose Flüssigkeit, GC-Reinheit 98 %; $[\alpha]_D^{20} = -6.0^\circ$ (7.0 % in CHCl_3); $[39] : [\alpha]_D^{20} = -5.0^\circ$ (0.82 % in CHCl_3).

4.4.2. (S)-Reihe

(S)-Citronellol ((S)-48). Die Reduktion von (S)-35⁴⁾ (98.4 % ee)⁵⁾ zu (S)-48 erfolgte wie unter 4.4.1. beschrieben und lieferte nach Chromatographie 93 % (S)-48; GC-Reinheit 95 %.

(S)-3,7-Dimethyl-1-octanol ((S)-49) [19]

- a) Eine Suspension von 800 mg 5 % Pt/Kohle in 150 ml Äthanol wurde während 30 Min. unter Normaldruck vorhydriert. Anschliessend wurden 10.0 g (64 mmol) (S)-48 mittels einer Spritze zugegeben, und es wurde während 6 Std. bei RT und Normaldruck hydriert. Nach Filtration vom Katalysator wurde eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan/EtOAc 4:1 chromatographiert, wobei 9.34 g (92 %) (S)-49 [19] als farblose Flüssigkeit erhalten wurden, GC-Reinheit 98.5 %.
- b) Hydrierung von (S)-48 über Raney-Ni nach dem in 4.4.1. beschriebenen Verfahren lieferte nach Chromatographie (S)-49 in 81 % Ausbeute.

(S)-1-Brom-3,7-dimethyloctan-1-ol (S)-50 [19]

Die Herstellung von (S)-50 erfolgte wie für (R)-50 in 4.4.1. beschrieben; Ausbeute 93 %; GC-Reinheit 98.5 %; $[\alpha]_D^{20} = +5.8^{\circ}$ (5.1 % in CHCl_3); [19] : $[\alpha]_D^{25} = +4.98$ % (2 % in Hexan).

4.5. C₁₅**-Seitenketten

4.5.1. (3R,7S)-Reihe (b-Reihe)

4.5.1.1. (3R,7S)-3,7,11-Trimethyl-1-dodecanol (52b)

Eine Suspension von 1.5 g (61.7 mmol) Magnesiumspänen in 10 ml THF wurde mit 0.15 ml 1,2-Dibromäthan versetzt und 15 min. bei RT gerührt. Danach wurde mittels Spritzen die überstehende Lösung abgesaugt und das Magnesium 2 mal mit je 10 ml THF gewaschen. Nach erneutem Aufschlännen in 5 ml THF wurde eine Lösung von 9.56 g (43.2 mmol) C₁₀**-Bromid (S)-50 in 50 ml THF zugetropft, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung mit einem Kühlbad zwischen 25 und 30^o gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde noch weitere 2 Std. bei RT gerührt.

Das so erhaltene Grignard-Reagens wurde mittels einer Kanüle in einen zweiten Kolben transferiert, welcher eine auf -78^o gekühlte Lösung von 10.0 g (29.2 mmol) C₅**-Tosylat (S)-47 in 40 ml THF enthielt. Nach Zugabe von 9 ml einer 0.1 M Li₂CuCl₄-Lösung in THF (0.9 mmol, 2 mol % bezüglich Grignard-Reagens) wurde das Kühlbad entfernt, die Reaktionsmischung unter Rühren auf RT gebracht und noch 2 Std. bei RT weitergerührt. Dann wurde bei 0^o mit 100 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung

versetzt und wie üblich mit Aether aufgearbeitet. Chromatographie an 500 g Kieselgel (Hexan/EtOAc 1 % $\rightarrow$ 5 %) lieferte 8.1 g THP-Aether 51b (89 % bezogen auf (S)-47, 60 % bezogen auf (S)-50). Zur Entfernung der Schutzgruppe wurde dieses Material in 60 ml Aethanol gelöst, die Lösung mit 1.0 g (4 mmol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) (PPTS) versetzt und 2 Std. auf 50°-60° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am RV eingengt, der Rückstand zwischen Wasser und Aether verteilt und die organische Phase wie üblich weiter aufgearbeitet. Chromatographie an 350 g Kieselgel (Hexan/EtOAc 95:5) lieferte 5.1 g (86 %) C₁₅**-Alkohol 52b als farblose Flüssigkeit; GC-Reinheit 98 %.

$[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$ (0.8 % in CHCl₃).

¹H-NMR: 3.68 (m, 2 H-C(1)); 1.7-1.0 (m, 18 H); 0.86 (m, 4 CH₃).

4.5.1.2. (3R,7S)-1-Brom-3,7,11-trimethyldodecan (53b)

Eine Lösung von 4.0 g (17.5 mmol) Alkohol 52b wurde mit 3.49 g (19.6 mmol) NBS und 5.49 g (20.9 mmol) PPh₃ in 80 ml CH₂Cl₂ umgesetzt (vgl. 4.4.1.). Nach Chromatographie an 300 g Kieselgel mit Hexan wurden 4.9 g (96 %) Bromid 53b als farblose Flüssigkeit erhalten; GC-Reinheit 98.8 %.

$[\alpha]_D^{20} = -3.0^\circ$ (0.8 % in CHCl₃).

¹H-NMR: 3.45 (m, 2 H-C(1)); 1.95-1.8 (m, 1 H); 1.75-1.0 (m, 16 H); 0.86 (m, 4 CH₃).

4.5.2. (3S,7S)-Reihe (c-Reihe)

4.5.2.1. (3S,7S)-3,7,11-Trimethyl-1-dodecanol (52c)

- a) In Analogie zu 4.5.1.1. wurden 6.0 g (17.5 mmol) C_5^{**} -Tosylat (R)-47 mit einer aus 5.74 g (25.95 mmol) C_{10}^{**} -Bromid (S)-50 (hergestellt via katalytische Hydrierung von (S)-48 über Pt/Kohle (vgl. 4.4.2.) und anschliessende Bromierung) und 0.80 g (32.9 mmol) Magnesiumspänen hergestellten Grignardlösung in Gegenwart von 5 ml einer 0.1 M Li_2CuCl_4 -Lösung umgesetzt. Dabei wurden nach Chromatographie 4.30 g THP-Aether 51c erhalten (79 % bezogen auf (R)-47, 53 % bezogen auf (S)-50). Behandlung dieses Materials mit Aethanol/PPTS wie in 4.5.1.1. beschrieben lieferte nach Chromatographie 2.7 g (88 %) Alkohol 52c als farbloses Oel; GC-Reinheit 98.4 %.
- $[\alpha]_D^{20} = -4.2^\circ$ (0.8 % in EtOH).
- 1H -NMR Spektrum identisch mit dem von 52b.

- b) Eine analoge Kopplung von (R)-47 mit (S)-50 (hergestellt via katalytische Reduktion von (S)-48 über Raney-Ni, vgl. 4.4.2.) lieferte 77 % 51c. Hydrolyse der THP-Schutzgruppe ergab nach Destillation im Kugelrohr bei ca. $110^\circ/0.1$ Torr den C_{15}^{**} -Alkohol 52c in 82 % Ausbeute; GC-Reinheit 98.4 %.
- $[\alpha]_D^{20} = -2.9^\circ$ (1 % in $CHCl_3$), -4.9° (1 % in EtOH), -3.9° (0.85 % in Oktan); $[39]: +3.7^\circ$ (1 % in Oktan) für 52a.

4.5.2.2. (3S,7S)-1-Brom-3,7,11-trimethyldodecan (53c)

- a) Umsetzung von 2.60 g (11.4 mmol) Alkohol 52c (aus 4.5.2.1.a) mit 2.27 g (12.7 mmol) NBS und 3.57 g (13.6 mmol) PPh_3 in 30 ml CH_2Cl_2 , wie in 4.4.1. beschrieben, ergab nach Chromatographie 3.06 g (92 %) Bromid 53c als farblose Flüssigkeit; GC-Reinheit 99 %.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.7^\circ$ (0.8 % in EtOH).
 $^1\text{H-NMR}$: identisch mit dem Spektrum von 53b.

- b) Eine analoge Umsetzung von 52c (aus 4.5.2.1.b) lieferte 70 % 53c; GC-Reinheit 99 %.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.3^\circ$ (1 % in CHCl_3), $+2.0^\circ$ (1 % in EtOH), $+3.9^\circ$ (0.96 % in Oktan); [39]:
 -3.6° (1 % in Oktan) für 53a.

4.5.3. (3S,7R)-Reihe (d-Reihe)

4.5.3.1. (3S,7R)-3,7,11-Trimethyl-1-dodecanol (52d)

In Analogie zu 4.5.1.1. wurden 15.0 g (43.8 mmol) C_5^* -Tosylat (R)-47 mit einer aus 14.35 g (64.9 mmol) C_{10}^* -Bromid (R)-50 und 2.0 g (82.3 mmol) Magnesium hergestellten Grignardlösung in Gegenwart von 12.5 ml 0.1 M Li_2CuCl_4 umgesetzt. Der nach Chromatographie gewonnene THP-Aether 51d (11.9 g, 87 % bezogen auf (R)-47, 59 % bezogen auf (R)-50) wurde wie - in 4.5.1.1. beschrieben - in den Alkohol 52d übergeführt; nach Chromatographie betrug die Ausbeute 7.9 g (91 %) 52d als farbloses Öl; GC-Reinheit 99 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.1^\circ$ (1.0 % in CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum identisch mit dem Spektrum von 52b.

4.5.4. Benzylätherderivate 54 und GC-Diastereomerenanalyse

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Benzyläther 54:

Eine Lösung von 20 mg (0.087 mmol) C₁₅^{**}-Alkohol 52 in 0.7 ml DMSO wurde mit 14 mg (0.26 mmol) KOH-Pulver und dann mit 37 mg (34 µl, 0.30 mmol) Benzylchlorid versetzt und 5 Std. bei RT gerührt. Danach wurde mit 1 ml Wasser versetzt und wie üblich mit Hexan aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt, welches neben 54 gewöhnlich noch etwas Dibenzyläther enthielt, wurde direkt GC-analytisch auf einer 100 m Silar 10C Kapillarkolonnen, hinsichtlich des Diastereomerenverhältnisses, untersucht⁶⁾. Bei dieser Analyse wird das (RS/SR)-Stereoisomerenpaar vor dem (RR/SS)-Paar eluiert.

Es wurden die folgenden Diastereomerenverhältnisse gefunden: 54b (aus 4.5.1.1.): 98.1:1.9; 54c (aus 4.5.2.1. a) : 4.7:95.3; 54c (aus 4.5.2.1. b) : 3.1:96.9; 54d (aus 4.5.3.1, Doppelbestimmung): 98.8:1.2 und 97.3:2.7.

4.6. Stereoisomeren von (E)-Vitamin K₁

4.6.1. (7'R,11'S)-Reihe (b-Reihe)

1.4-Dimethoxy-2-[(2E,7R,11S)-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenyl]-3-methylnaphthalin (43b)

Eine Suspension von 470 mg (19.4 mmol) Magnesiumspänen in 10 ml THF wurde mit 3 Tropfen 1,2-Dibromäthan versetzt und 15 Min. bei RT gerührt. Danach wurde mittels Spritzen die überstehende Lösung abgesaugt und das Magnesium 2 mal mit je 10 ml THF gewaschen.

Nach erneutem Suspendieren in 10 ml THF wurde eine Lösung von 3.8 g (13.0 mmol) C_{15}^{**} -Bromid 53b in 15 ml THF zugetropft. Die Reaktion verlief leicht exotherm und die Reaktionstemperatur wurde durch gelegentliches Kühlen auf 30-35° gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1.5 Std. bei RT gerührt. Das so erhaltene Grignard-Reagens wurde mittels einer Kanüle in eine auf -78° gekühlte Lösung von 3.45 g (8.84 mmol) Benzoat 42 (hergestellt nach [7]) in 20 ml THF einfließen gelassen. Nach Zugabe von 4 ml einer 0.1 M Li_2CuCl_4 -Lösung in THF (0.4 mmol, 3 % bezogen auf 53b) wurde das Kühlbad entfernt, das Gemisch auf 0° erwärmt, 1 Std. bei 0° und schliesslich 3 Std. bei RT gerührt. Übliche Aufarbeitung mit gesättigter NH_4Cl -Lösung und Aether, gefolgt von Chromatographie an 250 g Kieselgel (Hexan/Aether 99:1) lieferte den Dimethyläther 43b in 3 Fraktionen: 1.0 g (GC-Gehalt 4.3 % 58b, 95 % 43b, 0.3 g (GC:1.1 % 58b, 98 % 43b) und 1.8 g (GC:0 % 58b, 96 % 43b); Gesamtausbeute 3.10 g, 73 % bezogen auf 42, 50 % bezogen auf 53b.

ORD (8.2 % in Dioxan): $[\alpha]^{20} = +0.04^{\circ}$ (700 nm), $+0.09^{\circ}$ (650 nm), $+0.10^{\circ}$ (600 nm), $+0.10^{\circ}$ (589 nm), $+0.14^{\circ}$ (550 nm), $+0.16^{\circ}$ (540 nm), $+0.16^{\circ}$ (530 nm), $+0.16^{\circ}$ (520 nm), $+0.18^{\circ}$ (510 nm), $+0.19^{\circ}$ (500 nm), $+0.21^{\circ}$ (490 nm), $+0.24^{\circ}$ (475 nm), $+0.27^{\circ}$ (460 nm), $+0.30^{\circ}$ (445 nm), $+0.35^{\circ}$ (430 nm), $+0.42^{\circ}$ (415 nm), $+0.50^{\circ}$ (400 nm), $+0.59^{\circ}$ (385 nm), $+0.77^{\circ}$ (370 nm), $+1.05^{\circ}$ (355 nm).

IR: 3069 (aromat. CH); 1592, 1498 (Aromat); 1065 (Aryläther); 770 (o-disubst. Benzol).

$^1\text{H-NMR}$: 8.1-7.95 (m, 2 arom. H); 7.5-7.4 (m, 2 arom. H); 5.1 (t, $J=6$, H-C(2')); 3.89 und 3.87 (2s, 2 OCH₃); 3.55 (d, $J=6$, 2 H-C(1')); 2.38 (s, arom. CH₃); 1.95 (t, $J=7$, 2 H-C(4')); 1.81 (s, olefin. CH₃); 1.65-0.9 (m, 19 H); 0.9-0.8 (m, 4 CH₃).

MS: 480 (100, M⁺); 465 (3); 215 (20).

Anal. ber. für C₃₃H₅₂O₂ (480.77): C 82.44 H 10.90
gefunden: C 82.18 H 10.99

4.6.2. 3-Methyl-2-[(2E,7R,11S)-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenyl-1,4-naphthochinon (1b)

Zu einer Lösung von 1.80 g (3.7 mmol) 43b in 10 ml Benzol und 90 ml Acetonitril wurde bei 0° eine Lösung von 4.10 g (7.22 mmol) Cer(IV)-ammonium-nitrat in 25 ml Wasser getropft. Nach 30 Min. Rühren bei 0° wurde mit 500 ml Wasser versetzt und wie üblich mit Hexan aufgearbeitet. Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Dibutyläther 1 %) lieferte 1.30 g (77 %) Chinon 1b als hellgelbes Oel in 3 Fraktionen.

LC: 95.3-100 % Gehalt an (E)-Vitamin K₁.

ORD (19.3 % in Dioxan): $[\alpha]^{20} = +0.31^{\circ}$ (700 nm),
+0.35^o (650 nm), +0.40^o (600 nm), +0.425^o (589 nm),
+0.45^o (550 nm), +0.46^o (540 nm), +0.46^o (530 nm),
+0.45^o (520 nm), +0.41^o (510 nm), +0.33^o (500 nm),
+0.22^o (490 nm).

IR, $^1\text{H-NMR}$ und MS stimmen mit den Spektren von 1a (vgl. [22a]) überein.

4.6.3. (7'S,11'S)-Reihe (c-Reihe)

1,4-Dimethoxy-2-[(2E,7S,11S)-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenyl]-3-methylnaphthalin (43c)

a) Umsetzung von 3.0 g (10.3 mmol) Bromid 53c (aus 4.5.2.2. a) , 350 mg (14.4 mmol) Mg und 4.0 g (10.2 mmol) Benzoat 42 wie in 4.6.1. beschrieben, lieferte 2.70 g (55 %) eines farblosen Oeles, welches gemäss GC-Analyse 2.6 % 58c und 96.4 % 43c enthielt; LC: 2.1 % 58c, 97.9 % 43c. IR, ¹H-NMR und MS identisch mit den entsprechenden Spektren von 43b. Chromatographie von 0.95 g dieses Oeles an Kieselgel/10 % AgNO₃ mit Hexan/Aether 1 % ergab 0.60 g 43c; GC-Reinheit >99 %, frei von 58c; Anal. ber. für C₃₃H₅₂O₂ (480.77): C 82.44, H 10.90; gefunden: C 82.73, H 11.14.

b) Eine analoge Kopplung von 1,40 g (4.8 mmol) Bromid 53c (aus 4.5.2.2. b) , 175 mg (7.2 mmol) Mg und 2.25 g (5.76 mmol) Benzoat 42 lieferte 1.17 g (51 %) eines farblosen Oeles, welches gemäss GC-Analyse 7.5 % 58c, 0.8 % (Z)-43c und 91.7 % (E)-43c enthielt. Chromatographie von 0.95 g dieses Oeles an Kieselgel/10 % AgNO₃ mit Hexan/Aether 1 % lieferte 310 mg 43c; GC-Reinheit 99.8 %, ORD (5.14 % in Dioxan): [α]²⁰ = +0.41° (700 nm), +0.45° (650 nm), +0.54° (600 nm), +0.54° (589 nm), +0.62° (550 nm), +0.66° (540 nm), +0.67° (530 nm), +0.69° (520 nm), +0.72° (510 nm), +0.73° (500 nm), +0.79° (490 nm), +0.83° (475 nm), +0.89° (460 nm), +0.92° (445 nm), +0.99° (430 nm), +1.04° (415 nm), +1.09° (400 nm), +1.11° (385 nm), +1.14° (370 nm), +1.11° (355 nm).

4.6.4. 3-Methyl-2-[(2E,7S,11S)-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenyl]-1,4-naphthochinon (1c)

- a) Oxidation von 0.50 g (1.04 mmol) 43c (aus 4.6.3. a) mit Cer(IV)ammoniumnitrat, wie in 4.6.2. beschrieben, lieferte 405 mg (86 %) 1c als hellgelbes Oel;
LC: 100 % Reinheit, 99.4 % Gehalt trans-Vitamin K₁.
ORD (13.7 % in Dioxan): $[\alpha]^{20}_D = +0.18^\circ$ (700 nm),
+0.20⁰ (650 nm), +0.25⁰ (600 nm), +0.25⁰ (589 nm),
+0.35⁰ (550 nm), +0.36⁰ (540 nm), +0.41⁰ (530 nm),
+0.47⁰ (520 nm), +0.54⁰ (510 nm), +0.65⁰ (500 nm),
+0.81⁰ (480 nm).
IR, ¹H-NMR und MS identisch mit entsprechenden Spektren von 1b, bzw. 1a (vgl. [22a]).
Anal. ber. für C₃₁H₄₆O₂ (450.71) : C 82.61 H 10.29
gefunden : C 82.70 H 10.52

- b) Eine entsprechende oxydative Demethylierung von 43c (4.6.3. b) lieferte 1c von 99.7 % GC-Reinheit;
LC: 100.5 % Gehalt (E)-Vitamin K₁.

4.6.5. (7'S,11'R)-Reihe (d-Reihe)

1,4-Dimethoxy-2-[(2E,7S,11R)-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenyl]-3-methylnaphthalin (43d)

Umsetzung von 5.50 g (18.9 mmol) Bromid 53d, 642 mg (26.4 mmol) Magnesium und 5.0 g (12.8 mmol) Benzoat 42, wie in 4.6.1. beschrieben, lieferte 5.10 g eines farblosen Oeles, welches gemäss GC-Analyse 91.2 % 43d und 0.2 % 58d enthielt. Erneute Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aether 0 % → 1 % ergab 1.30 g 43d (GC-Reinheit 98.6 %, enthielt 0.5 % 58d) und 3.57 g 43d (GC-Reinheit 97.8 %, frei von 58d); Ausbeute

an 43d: 79 % bezogen auf Benzoat 42, 54 % bezogen auf Bromid 53d. Die erste Fraktion wurde zur weiteren Reinigung noch an Kieselgel 10 % AgNO_3 chromatographiert, wonach 58d nicht mehr nachweisbar war.

ORD (10.4 % in Dioxan): $[\alpha]^{20} = -0.07^\circ$ (700 nm);
-0.08 $^\circ$ (650 nm), -0.105 $^\circ$ (600 nm), -0.11 $^\circ$ (589 nm),
-0.14 $^\circ$ (550 nm), -0.15 $^\circ$ (540 nm), -0.155 $^\circ$ (530 nm),
-0.16 $^\circ$ (520 nm), -0.16 $^\circ$ (510 nm), -0.17 $^\circ$ (500 nm),
-0.19 $^\circ$ (490 nm), -0.21 $^\circ$ (475 nm), -0.24 $^\circ$ (460 nm),
-0.29 $^\circ$ (445 nm), -0.30 $^\circ$ (430 nm), -0.37 $^\circ$ (415 nm),
-0.46 $^\circ$ (400 nm), -0.57 $^\circ$ (385 nm), -0.72 $^\circ$ (370 nm),
-0.98 $^\circ$ (355 nm).

IR, ^1H -NMR und MS identisch mit den entsprechenden Spektren von 43b. Anal. ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_2$ (480.77):
C 82.44 H 10.90; gefunden: C 82.70 H 11.08.

4.6.6. 3-Methyl-2-[(2E,7S,11R)-3,7,11,15-tetramethyl-2-hexadecenyl]-1,4-naphthochinon (1d)

Oxidative Demethylierung von 1.08 g (2.08 mmol 43d, wie in 4.6.2. beschrieben, lieferte 780 mg (83 %) 1d als hellgelbes Öl in 3 Fraktionen; LC-Reinheiten 97-99 %; LC-Gehalte 96-101 % (E)-Vitamin K_1 .

ORD (16.6 % in Dioxan): $[\alpha]^{20} = -0.28^\circ$ (700 nm),
-0.34 $^\circ$ (650 nm), -0.38 $^\circ$ (600 nm), -0.38 $^\circ$ (589 nm),
-0.43 $^\circ$ (550 nm), -0.42 $^\circ$ (540 nm), -0.43 $^\circ$ (530 nm),
-0.39 $^\circ$ (520 nm), -0.38 $^\circ$ (510 nm), -0.30 $^\circ$ (500 nm),
-0.17 $^\circ$ (490 nm).

IR, ^1H -NMR und MS identisch mit den entsprechenden Spektren von 1b bzw. 1a (vgl. [22a]).

Anal. ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_2$ (450.71): C 82.61 H 10.29
gefunden: C 82.53 H 10.22

5. Zusammenfassung

Mit den beschriebenen Arbeiten wurden erstmals die drei unnatürlichen Stereoisomeren (1b, 1c und 1d) des Vitamins K_1 totalsynthetisch hergestellt.

Das zugrundeliegende Aufbauschema beinhaltet eine Verknüpfung der optisch hochreinen C_5^* - und C_{10}^* -Bausteine 38, bzw. 35 zu den C_{15}^{**} -Seitenkettenderivaten 52. Für diese Verknüpfung wurde die Grignard-Kopplungsmethode nach Fouquet und Schlosser erfolgreich angewendet. Eine zweite Grignard-Kopplung ähnlicher Art diente dann zur Verknüpfung der C_{15}^{**} -Seitenkette mit dem bekannten allylischen Benzoat 42, wobei die (E)-Konfiguration der C(2'), C(3')-Doppelbindung erhalten blieb. Dabei erwies sich die Verwendung eines Ueberschusses an Grignard-Reagens als notwendig für die Erzielung einer guten Regioselektivität.

Dank der Zugänglichkeit der C_5^* - und C_{10}^* -Bausteine in jeweils beiden absoluten Konfigurationen, konnte dasselbe Aufbauschema in allen drei stereochemischen Reihen verwendet werden. Dieses Syntheschema kann selbstverständlich auch zur Synthese des natur-identischen Vitamins K_1 (1a) herangezogen werden. Dies weist auf das Potential der asymmetrischen Isomerisierungstechnologie zur Herstellung optisch hochreiner Bausteine mit sekundären chiralen Methylzentren hin.

Die ORD-Eigenschaften der hergestellten Stereoisomeren des Vitamins K_1 und ihrer Dimethylätherderivate 43 wurden erstmals bestimmt.

Die Verfügbarkeit dieser Verbindungen (1b, 1c und 1d) ermöglicht jetzt eine Bestimmung ihrer relativen biologischen Aktivität. Diese Untersuchungen sind gegenwärtig bei F.Hoffmann-La Roche & Co.AG, Basel im Gange.

6. Literaturverzeichnis

- [1] H. Dam, Biochem. Z. 215, 475 (1929); 220, 158 (1930);
Biochem. J. 29, 1273 (1935); Nature (London)
135, 652 (1935).
- [2] H. Dam, A. Geiger, J. Glavind, P. Karrer, W. Karrer,
E. Rothschild & H. Salomon, Helv. Chim. Acta 22,
310 (1939).
- [3] S.B. Binkley, D.W. Mac Corquodale, A.S. Thayer & E.A.
Doisy, J. Biol. Chem. 130, 219 (1939); 131,
327 (1939).
- [4] S.B. Binkley, L.C. Cheney, W.F. Holcomb, R.W. McKee,
A.S. Thayer, D.W. Mac Corquodale & E.A. Doisy,
J. Am. Chem. Soc. 61, 1929, 2558 (1939); J. Biol.
Chem. 131, 357 (1939).
- [5] H. Mayer, U. Gloor, O. Isler, R. Rüegg & O. Wiss, Helv.
Chim. Acta 47, 221 (1964).
- [6] D.H.L. Bishop, H.K. King, Biochem. J. 85, 550 (1962);
D.H.L. Bishop, K.P. Pandya & H.K. King, *ibid.*
83, 606 (1962); D. R. Threlfall, Vitam. Horm.
(N.Y.) 29, 155 (1971).
- [7] A. Rüttimann, Chimia 40, 290 (1986).
- [8] K. Egger, Planta 64, 41 (1965); H.K. Liechtenthaler,
ibid. 81, 140 (1968); J.F. Pennock, Vitam. Horm.
(N.Y.) 24, 307 (1966).
- [9] B.A.M. Soute, M. De Metz & C. Vermeer, FEBS Lett. 146,
365 (1982); C. Vermeer, H. Hendrix & M. Daemen,
ibid. 148, 317 (1982).
- [10] a) C. Martius & H. Esser, Biochem. Z. 331, 1 (1958).
b) M. Billeter & C. Martius, Biochem. Z. 333, 430 (1960);
M. Billeter, W. Billiger & C. Martius, *ibid.* 340,
290 (1964); C. Martius, Am. J. Clin. Nutr. 9, 97
(1961).

- [11] H. Dam, I. Kruse & E. Sondergaard, *Acta Physiol. Scand.* 22, 237 (1951).
- [12] H.A. Campbell & K.P. Link, *J. Biol. Chem.* 138, 21 (1941).
- [13] J. Löwenthal & J.D. Taylor, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 122, 45 A (1958).
- [14] A. Hanck & H. Weiser, *Int. J. Vitamin. Nutr. Res. Suppl.* 24 (1982).
- [15] L.F. Fieser, W.P. Campbell, E.M. Fry & M.D. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 2559 (1939).
- [16] O. Isler, K. Doebel, *Helv. Chim. Acta* 37, 225 (1954).
- [17] R. Hirschmann, R. Miller & N.L. Wendler, *J. Am. Chem. Soc.* 76, 4592 (1954).
- [18] IUPAC-IUB Commission on Biological Nomenclature (CBN);
Nomenclature of Tocopherols and Related Compounds;
Recommendations (1973) *Eur. J. Biochem.* 46, 217 (1974).
- [19] N. Cohen, C.G. Scott, Ch. Neukom, R.J. Lopresti,
G. Weber & G. Saucy, *Helv. Chim. Acta*, 64, 1158 (1981).
- [20] M. Vecchi, M. Schmid, W. Walther & F. Gerber, *J. High Resol. Chromatography & Chromatography Commun.* 4, 257 (1981).
- [21] J.W.K. Burrell, L.M. Jackman, E. Oskay & B.C.L. Weedon,
Proc. Chem. Soc. 1959, 263; J.W.K. Burrell, R.F. Garwood, L.M. Jackman & B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc. (C)* 1966 2144.
- [22] a) M. Schmid, F. Gerber & G. Hirsh, *Helv. Chim. Acta*, 65, 684 (1982).
b) H.G.W. Leuenberger, W. Boguth, R. Barner, M. Schmid & R. Zell, *Helv. Chim. Acta* 62, 455 (1979).

- [23] T. Fujisawa, T. Sato, T. Kawara & K. Ohashi,
Tetrahedron Lett. 22, 4823 (1981).
- [24] H. Weiser & M. Vecchi, Int. J. Vitam. Nutr. Res. 51,
100 (1981); *ibid.* 52, 351 (1982).
- [25] D. Seebach in Modern Synthetic Methods, Vol. 2
Ed.: R. Scheffold, O. Salle Verlag Frankfurt a.M.,
Verlag Sauerländer Aarau, 1980, S. 91ff.
- [26] C. Bödeker, E.R. de Waard & H.O. Huisman, Tetrahedron
Lett., 37, 1233 (1981).
- [27] C. Fuganti & P. Grasselli, J. Chem. Soc. Chem. Comm.
995, 1979.
- [28] a) P. Grammatica, P. Manitto, B.M. Ranzi, A. Delbianco
& M. Francavilla, Experientia, 38, 775 (1982).
b) P. Grammatica, P. Manitto & L. Poli, J. Org. Chem.
50, 4625 (1985).
- [29] C.-C.Chen. Y. Fujimoto, G. Girdaukas & Ch.J. Sih,
J. Am. Chem. Soc., 104, 7294 (1982).
- [30] P. Aviron-Violet & T.P. Dang, Rhone-Poulenc, Europ.
Pat. O 000 315 (14.6.78).
- [31] K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobyashi,
T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori &
S. Otsuka, J. Am. Chem. Soc., 106, 5208 (1984).
- [32] a) H.-J. Hansen & R. Schmid, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG,
Europ. Pat. O 104 375 (6.8.1983);
b) H.-J. Hansen, R. Schmid & M. Schmid, F. Hoffmann-
La Roche & Co. AG, Europ. Pat. O 104 376 (6.8.1983);
c) H.-J. Hansen, R. Schmid & B. Heiser, Helv. Chim.
Acta, in Vorbereitung.
- [33] G. Fouquet & M. Schlosser, Angew. Chem. 86, 50 (1974).
- [34] C. Valentine, K.K. Chan. C.G. Scott, K.K. Johnson,
K. Toth & G. Saucy, J. Org. Chem. 41, 62 (1976).

- [35] R. Adams, T.A. Geissman, B.R. Baker & H.M. Teeter,
J. Am. Chem. Soc. 63, 528 (1941).
- [36] K.-K. Chan. N. Cohen, J.P. De Noble, A.C. Specian,
Jr. & G. Saucy, J. Org. Chem. 41, 3497 (1976).
- [37] W.L. Tsai, K. Hermann, E. Hug, B. Rohde & A.S. Dreiding,
Helv. Chim. Acta 68, 2238 (1985).
- [38] W.C. Still & M. Kahn, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).
- [39] M. Schmid & R. Barner, Helv. Chim. Acta 62, 464 (1979).
- [40] N. Cohen, W.F. Eichel, R.J. Lopresti, C. Neukom
& G. Saucy, J. Org. Chem. 41, 3505 (1976).

An dieser Stelle sei gedankt:

Herrn Dr. R. Schmid und Herrn Dr. M. Schmid für ihre ausserordentlich wertvolle Unterstützung während meines Aufenthaltes bei F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.

Herrn Dr. W. Vetter (ZFE, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel), Gesamtleiter der spektroskopischen und analytischen Abteilung;

Herrn Dr. M. Vecchi, Herrn Dr. R. Maurer, Herrn W. Walther und Herrn R. Bill für die GC- und HPLC-Analysen;

Herrn Dr. K. Noack und Frau J. Kohler für die Messung der optischen Drehungen und Aufnahme der ORD-Spektren;

Frau Dr. M. Grosjean und Mitarbeitern für die Aufnahme der IR-Spektren;

Herrn Dr. G. Englert und Herrn Dr. W. Arnold und Mitarbeitern für die Aufnahme der NMR-Spektren;

Herrn Dr. W. Vetter, Herrn W. Meister und Mitarbeitern für die Aufnahme der Massenspektren;

Herrn Dr. A. Dirscherl und Mitarbeitern für die Elementaranalysen;

Herrn Dr. E.A. Broger, Herrn Dr. Y. Cramerli und Mitarbeitern für die Herstellung der optisch aktiven C_5^* -Bausteine;

Herrn A. Grieder für viele wertvolle Diskussionen;

Frau H. Kissling und Frl. B. Egger für die Fertigstellung des gesamten Manuskriptes;

meiner Frau für das Verständnis, das sie der vorliegenden Arbeit entgegengebracht hat.

Curriculum Vitae

Am 20. Dezember 1953 wurde ich, Syméon Antoulas, Bürger von Zürich in Athen geboren, wo ich auch die Primarschule und anschliessend das Dörpfeld-Gymnasium besuchte.

Im Wintersemester 1972/73 nahm ich mein Studium an der Philosophischen Fakultät II auf und schloss mit dem Diplom in Biochemie im Wintersemester 1978/79 ab.

Im Wintersemester 1981/82 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. M. Viscontini die Arbeit an der vorliegenden Dissertation und führte diese Arbeit von Aug. 1984 an in den Zentralen Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG Basel, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.-J. Hansen weiter bis zum Abschluss im Juli 1986.

Von April 1979 bis April 1983 war ich kantonaler Assistent im Chemie-Praktikum für Sekundarlehramtskandidaten am Organisch-Chemischen Institut.

Während meiner Studien besuchte ich Vorlesungen, Uebungen und Praktika bei den folgenden Dozenten: E. Batschelet, J. Biegert, E. Brun, H. Burla, Ph. Christen, C.D.K. Cook, H.Ch. Curtius, A. Dreiding, C.H. Eugster, H. Fischer, D. Glaser, R. Grauer, H. Heimgartner, W. Heinzelmann, M. Hesse, R. Humbel, K. Hünemann, A. Jakob, J. Kägi, St. Kubik, E. Kuhn-Schnyder, W. Kündig, H. Labhardt, W. Ludwig, V. Meyer, J. Müller, H.R. Oswald, W. von Philipsborn, H. Scheier, H. Schmid, K. Theiler, G. Töndury, A. Vasella, M. Viscontini, G. Wagnière, H. Werner.

